ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

МЕДГИЗ · 1958

И

Л

П

Экз. 1

III. 5 р.

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Сборник работ под редакцией
С. В. АНИЧКОВА

МЕДГИЗ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ . 1958

ко
а т

рал
из
лов
ста
тато
этом
кар
в н
фар
важ
стве
сист
обла
И
ных
ские
колл
изби
нерв
Т
в чр
систе
ные
карст
центр
С
услов
оцени
Р
замы
проис
о на

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 3

С. В. Аничков. Проблема избирательного действия лекарственных веществ на центральную нервную систему 5

Н. Г. Стройкова. Действие коразола на центральную нервную систему 16

Е. И. Малыгина. Действие триметина на центральную нервную систему 32

М. А. Игнатьева. Влияние триакантина на центральную нервную систему 46

С. Н. Асратян. Действие аглюконов сердечных глюкозидов на центральную нервную систему 51

А. И. Митрофанов. Действие эфедрина на центральную нервную систему в условиях ее угнетения холинолитиком 66

М. А. Витолиня. Токсическое действие тубазида (гидразида изоникотиновой кислоты) на центральную нервную систему 72

С. С. Крылов. Значение уравнительной фазы в действии холинолитиков на центральную нервную систему 89

С. П. Воробьев. Клинические наблюдения за лечебным действием нового лекарственного вещества ИЭМ-22 93

Н. А. Хараузов. Влияние некоторых холинолитиков производных диэтиламиноэтанола и тропина на экспериментальные гиперкинезы центрального происхождения 104

Н. А. Хараузов, П. М. Черномордик и Б. З. Вишевник. Сравнительное действие некоторых холинолитиков на больных с явлениями паркинсонизма 128

М. М. Ленкевич. Влияние органических соединений фосфора при параличах травматической и нейровирусной этиологии 136

Т. Н. Мильштейн. Влияние дифенина на проявление вестибулярных рефлексов 166

А. П. Ярославский. Действие некоторых фармакологических веществ на вестибулярные рефлексы у здоровых и больных 184

А. М. Кац. Диазил и его тиоаналог (диэтиламиноэтиловый S-эфир дифенилокситиоуксусной кислоты) как центральные холинолитики 191

ПРЕДИСЛОВИЕ

В сборнике представлены работы, выполненные в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР и некоторых других лабораториях, а также и в клиниках, работающих в содружестве с ними.

Все работы посвящены одной проблеме — фармакологии центральной нервной системы. Нет сомнения, что проблема эта — одна из главных проблем передовой фармакологии, основанной на павловском учении, и работы, направленные на ее разрешение, представляют интерес для широких кругов клиницистов и экспериментаторов, интересующихся лекарственной терапией. Разработка этой проблемы связана с решением вопросов о влиянии ядов и лекарственных веществ на процессы возбуждения и торможения в нервной системе. Но вместе с тем как для экспериментальной фармакологии, так и для практической фармакотерапии не менее важное значение имеет вопрос об избирательном действии лекарственных веществ на отдельные функции центральной нервной системы и о путях изыскания новых фармакологических веществ, обладающих избирательным центральным действием.

Изучению избирательного центрального действия лекарственных веществ посвящено большинство работ сборника. Теоретические предпосылки и соображения, которыми руководствовался наш коллектив в своей работе, изложены в моей статье «Проблема избирательного действия лекарственных веществ на центральную нервную систему», открывающей сборник.

Трудность стоявшей перед нами задачи заключается не только в чрезвычайной функциональной сложности центральной нервной системы, но и в необходимости принять разнообразные и адекватные методы, позволяющие судить об избирательном действии лекарственных веществ на различные отделы и стороны деятельности центральной нервной системы.

Сравнительное изучение действия лекарственных веществ на условные и безусловные рефлексы позволяло дать сравнительную оценку их влияния на кору и нижележащие отделы мозга.

Регистрация изменений двигательных и вегетативных рефлексов, замыкание которых, согласно существующим представлениям, происходит на различных уровнях, давала возможность заключать о наличии преимущественного действия лекарственных веществ

на различные отделы мозга. При выполнении некоторых из публикуемых работ большую помощь оказала электроэнцефалографическая методика. Для суждения о терапевтической ценности изучаемых препаратов были использованы экспериментальные модели патологических состояний (экспериментальные гиперкинезы, параличи и т. п.).

Результаты экспериментальных работ позволили авторам сделать выводы, представляющие непосредственный интерес для практической медицины. Некоторые из них уже использованы в клиниках, что дало возможность включить в наш сборник наряду с экспериментальными и клинические статьи.

Мы надеемся, что выпуск этого сборника поможет объединению усилий советских фармакологов, работающих в области фармакологии центральной нервной системы.

Большое удовлетворение получат авторы сборника, если клиницисты и лечащие врачи не только почерпнут из сборника сведения, полезные для их практической деятельности, но, ознакомившись с ним, еще шире включатся в совместную научную работу с фармакологами-экспериментаторами.

Авторы сборника ожидают и от экспериментаторов, и от клиницистов отклики на свои работы и с большой благодарностью примут критические замечания и дружеские советы, которые с признательностью будут использованы в нашей дальнейшей работе.

С. В. Аничков

ПРОБЛЕМА ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

С. В. Аничков

За последние годы советскими фармакологами и токсикологами развернута большая работа по изучению действия на центральную нервную систему всевозможных лекарственных веществ и ядов, и можно считать установленным, что большинство фармакологически активных веществ уже в самых малых дозах вызывают изменения высшей нервной деятельности, что может быть обнаружено методом условных рефлексов.

В задачи фармакологов входит выявление особенностей действия различных лекарственных средств, без чего невозможно рациональное применение лекарственных средств.

В чем же состоят основные различия в действии отдельных лекарственных средств на процессы возбуждения и торможения?

Большое значение имеют, несомненно, сила и протяженность последовательных фаз, вызываемых фармакологическими агентами, и зависимость их от величины дозы. Зная эти показатели, можно практически делить вещества на возбуждающие и угнетающие центральную нервную систему.

Несомненно также, что чрезвычайно существенное значение имеет уровень тканевого энергетического баланса, на котором происходят противоположные, но связанные друг с другом процессы возбуждения и торможения. Очевидно, этот уровень в ткани мозга совершенно различен в случае, когда преобладание торможения наступает вслед за чрезвычайным возбуждением, вызванным токсической дозой стрихнина, или когда преобладание торможения над возбуждением вызвано небольшой дозой снотворного вещества. Относительный уровень энергетического баланса, при котором наступает преобладание торможения, имеет самое большое значение для оценки охранительной роли торможения, обусловливаемого лекарственными веществами.

Наконец, для характеристики качественных отличий в действии различных фармакологических веществ на центральную нервную систему первостепенное значение имеет определение области, на

которой сказывается преимущественное действие данного лекарственного вещества.

В настоящее время накопилось достаточно экспериментальных данных, свидетельствующих о наличии среди фармакологических веществ, влияющих на центральную нервную систему, и таких, избирательное действие которых сказывается на некоторых подкорковых образованиях.

Для примера остановлюсь на некоторых веществах подобного рода, действие которых на центральную нервную систему изучалось моими сотрудниками.

В частности, к ним относятся некоторые новые синтетические противосудорожные препараты, например дифенин (дилантин) и триметин (тридион), которые имеют некоторое структурное сходство с люминалом, но в отличие от него противосудорожные их дозы не вызывают заметного снотворного эффекта. Следовательно, они обладают сравнительно малым действием на кору мозга. Дифенин успешно применяется как противосудорожное средство при эпилепсии, а триметин — при petit mal.

До сих пор считалось общепризнанным исключительное действие этих препаратов на двигательную сферу, но наши исследования показали, что они обладают более распространенным действием на подкорковые образования.

Занимаясь в течение последних лет фармакологией вегетативных рефлексов, среди других веществ, влияющих на центральное звено этих рефлексов, мы изучали действие также дифенина и триметина. Оказалось, что в противосудорожных дозах они тормозят ряд рефлексов, регулирующих функцию внутренних органов. Так, они угнетают рефлекторную гиперсекрецию кишечного сока, вызванную каломелем. Как известно, этот тест был предложен В. В. Савичем для испытания действия фармакологических веществ на центральное звено вегетативных рефлексов, замыкающихся в стволовой части головного мозга. Такое же угнетающее действие оказывают дифенин и триметин на рефлекторную секрецию желудочного сока при мнимом кормлении. Анализ действия дифенина был выполнен И. С. Заводской.[1] Действие триметина изложено в настоящем сборнике в статье Е. И. Малыгиной.

Действие этих веществ не ограничивается рефлексами, регулирующими деятельность пищеварительного канала. Так, они понижают водный диурез, что, вероятно, объясняется растормаживанием центров, ведающих секрецией нейрогипофиза.

Особому обследованию подверглось действие дифенина и триметина на вестибулярные рефлексы. Оказалось, что они, особенно дифенин, тормозят вестибулярные рефлексы, возникающие при кручении и качании человека и животных. Это действие дифенина, обнаруженное в нашей лаборатории отоларингологом Т. Н. Мильштейн, было использовано ею в клинике. По ее наблюдениям ди-

---

[1] См. в кн.: Фармакология новых лекарственных средств, Л., 1953.

фенин оказался эффективным средством у больных с синдромом Миньера. По этому поводу см. статьи Т. Н. Мильштейн и А. П. Ярославского.

Таким образом, можно считать установленным, что тормозящее действие синтетических подкорковых противосудорожных препаратов типа дифенина распространяется на ряд подкорковых образований.

Несомненно, что и среди возбуждающих центральную нервную систему фармакологических средств имеются такие, преимущественное действие которых также проявляется в подкорковой области. К ним фармакологи обычно относят коразол (кардиазол), снижающий угнетение всех тех вегетативных рефлексов, о которых было только что сказано. Однако исследование, выполненное Н. Г. Стройковой и изложенное в ее статье, показало несостоятельность этого распространенного взгляда. Оказалось, что возбуждающее действие коразола, распространяющееся на все отделы центральной нервной системы, начиная с коры головного мозга, и выраженность этого действия зависят не столько от локализации центров, сколько от функционального их состояния, предшествующего введению коразола. Возбуждающее действие обычных доз коразола проявляется лишь при условиях предварительного угнетения центральной нервной системы, в частности снотворным веществом.

Недавно сотрудниками Всесоюзного института лекарственных растений (ВИЛАР) из растения гледичии выделен новый алкалоид триакантин, который фармакологически обследован в нашей лаборатории М. А. Игнатьевой (см. ее статью в этом сборнике). Судя по относительно большому количеству азота в брутто-формуле триакантина и по вызываемому им окоченению мышц лягушки, он, подобно кофеину, является производным пурина и относится к веществам, возбуждающим центральную нервную систему; его возбуждающее действие на спинномозговые рефлексы и бульбарные центры похоже на действие кофеина.

Однако оба эти алкалоида резко отличаются по действию на головной мозг. Тогда как кофеин является типичным корковым возбуждающим средством и прежде всего повышает условные рефлексы, триакантин повышает некоторые стволовые вегетативные рефлексы, в частности каломельную гиперсекрецию кишечного сока, не влияя в тех же дозах сколько-нибудь заметно на условные рефлексы.

Заслуживает упоминания своеобразное действие триакантина на периодическую деятельность пустого желудка. Внутривенное введение собаке триакантина в начале периода покоя вызывает внеочередной период сокращений желудка. Кофеин таким свойством не обладает. Так как при прямом воздействии на гладкие мышцы триакантин оказывает на них расслабляющее влияние, усиление периодической деятельности пустого желудка нельзя иначе объяснить как возбуждающим действием триакантина на соответствующие подкорковые центры. Мне представляется, что периодическая

деятельность пустого желудка может быть использована как один из показателей действия фармакологических веществ через центральную нервную систему.

Подытоживая результаты наших опытов по изучению влияния фармакологических веществ на вегетативные рефлексы, можно сделать вывод, что вещества, имеющие некоторые различия в химической структуре, отличаются друг от друга по преимущественному действию на различные области центральной нервной системы, в частности на кору и подкорковые образования. Следует, однако, подчеркнуть, что в этом преимущественном действии нет строго ограниченной локализации.

Чем же можно объяснить отличия фармакологических веществ в их действии на центральную нервную систему как по характеру, так и преимущественному распространению этого действия?

Причина различий в действии отдельных фармакологических веществ, очевидно, лежит в особенностях первичных фармакологических реакций, присущих различным веществам. Под первичной фармакологической реакцией современная фармакология понимает непосредственную реакцию между фармакологическим веществом, введенным в организм, и живым веществом клеток. Ее нельзя себе представить иначе, как вмешательство фармакологического агента в жизненно важные биохимические процессы клеток и тканей. Наличием же биохимических систем, специфических для определенных тканей, объясняется избирательность действия на эти ткани фармакологических агентов.

Богатство и многообразие биохимических процессов ткани мозга является причиной высокой чувствительности центральной нервной системы к фармакологическим воздействиям. Различная чувствительность к одному и тому же веществу разных областей мозга позволяет заключить, что имеются особенности в тканевых биохимических процессах, присущих разным областям мозга.

Точное биохимическое содержание первичных фармакологических реакций вскрыто лишь для очень немногих фармакологических веществ. Неизвестно оно и по отношению подавляющего числа веществ, обладающих избирательным центральным действием. Между тем вскрытие химических процессов, составляющих эти реакции, не только дает объяснение избирательному действию фармакологических веществ, но, выясняя связь между их химическим строением и действием, открывает также путь для направленного синтеза лекарственных веществ с желательным для нас действием.

Хотя для большинства фармакологических веществ нам еще не удается выяснить химическое содержание их первичных реакций, но некоторую характеристику этих реакций, а вместе с тем и вехи для синтеза новых веществ можно получить на основании явления конкурентного антагонизма, который, как известно, проявляется чаще всего между веществами, близкими друг к другу по химическому строению и потому конкурирующими между собой

за вступление в одну и ту же первичную фармакологическую реакцию.

Такой конкурентный антагонизм обнаружен и среди веществ, избирательно действующих на центральную нервную систему. Примером служит антагонизм между морфином и его ближайшим производным аллилнорморфином, в котором метильная группа морфина при азоте заменена аллиловой. Аллилнорморфин, обладающий очень слабым аналгезирующим свойством, полностью снимает болеутоляющий эффект и все другие стороны центрального действия морфина.

Этот антагонизм, как и другие случаи конкурентного антагонизма, объясняется тем, что благодаря структурной близости к морфину аллилнорморфин вытесняет его из первичной реакции с биохимическими системами мозга. Однако имеющиеся химические различия лишают это производное морфина способности вызывать в ткани мозга процессы, характерные для самого морфина. Поэтому аллилнорморфин фармакологически малоактивен и действие его практически ограничивается блокированием биохимических систем, реагирующих с морфином. Установлено, что аллилнорморфин снимает действие не только морфина, но и ряда синтетических препаратов, обладающих морфиноподобным болеутоляющим действием, например лидола (долантина) и фенадона (долофина).

Это доказывает, что, несмотря на весьма отдаленное химическое сходство этих препаратов с морфином, они имеют с ним одну и ту же первичную реакцию. Так, конкурентный антагонизм помогает определить сходство или различия первичных реакций фармакологических веществ.

Таким образом, внося некоторые изменения в молекулы, из веществ с избирательным центральным действием можно получать прямые их антагонисты.

Использование принципа конкурентного антагонизма наиболее перспективно при создании веществ, близких по структуре биохимическим веществам, принимающим участие в нормальных физиологических процессах. При этом могут быть получены вещества, вступающие в такие реакции, которые имеют жизненно важную роль. Поэтому подобные вещества обладают сильным избирательным фармакологическим действием. В зависимости от химической структуры создаваемые вещества, заменяя естественные метаболиты, имитируют их эффекты или, наоборот, оказывают обратное блокирующее действие.

За последнюю четверть века достигнуты замечательные успехи в выяснении роли химических медиаторов в переносе нервных импульсов. Точное знание химической структуры медиаторов позволило, подражая их структуре, создать не только синтетические их заменители, т. е. синтетические холиномиметические и адреномиметические препараты, но и препараты обратного действия, т. е. препараты холинолитические и адренолитические.

Действие большинства холинолитических и адренолитических препаратов основано на их способности конкурентно вытеснять медиатор из его реакции и потому блокировать холинореактивные или адренореактивные системы. В настоящее время можно считать доказанным, что по крайней мере один из медиаторов — ацетилхолин — участвует не только в переносе импульсов на периферии, но в некоторой степени и в передаче импульсов в центральных межнейронных синапсах. Поэтому, создавая конкурентные антагонисты ацетилхолина, можно получить вещества, обладающие не только периферическим, но и центральным холинолитическим действием.

Я позволю себе остановиться на фармакологии центральных холинолитиков и на связи между их структурой и действием, так как по этому вопросу советскими фармакологами, в частности нашим коллективом, получены некоторые новые данные.

Мощные конкурентные антагонисты ацетилхолина получаются путем утяжеления его молекулы в кислотной части, например путем включения в ацетильную группу ацетилхолина фенильных радикалов. Нетрудно заметить, что по тому же пути утяжеления молекулы с сохранением основной ее структуры происходит превращение морфина в его конкурентного антагониста — аллилноррморфин.

Холинолитические препараты, представляющие собой «утяжеленный» ацетилхолин, обладают, как правило, сильным периферическим действием, т. е. атропиноподобным и ганглиолитическим. Действие же их на центральную нервную систему является сравнительно слабым. Для придания холинолитикам более сильного центрального действия необходимо сообщить им бóльшую липоидофильность, что достигается переходом от четвертичного основания, каким являются ацетилхолин и его ближайшие производные, к аминам, содержащим третичный азот. Вместе с тем уменьшается электрический заряд при азоте и соответственно увеличивается растворимость в липоидах. К таким холинолитикам, обладающим выраженным центральным действием, относятся дифацил (спазмолитин или тразентин), пентафен (парпанит), тропацин (дифенилуксусный эфир тропина) и др.

Дифацил, являющийся химически наиболее простым препаратом этой группы, подробно изучен моей сотрудницей Т. Н. Томилиной и другими. В отличие от прежних зарубежных работ, в которых обращено внимание почти исключительно на периферическое спазмолитическое действие этого вещества, в исследованиях нашей лаборатории в соответствии с принципами павловской фармакологии было изучено действие его на нервную систему в целом. При этом установлено, что при сравнительно слабом периферическом атропиноподобном действии дифацил проявляет заметное ганглиолитическое и особенно выраженное центральное действие.

В частности, действие дифацила проявляется в угнетении каломельной гиперсекреции кишечного сока, и это угнетающее дей-

ствие в значительной степени может быть снято коразолом. Отсюда можно заключить, что оно зависит главным образом от влияния дифацила на центральное звено этого рефлекса. В последнее время он нашел успешное применение в клинике как средство, устраняющее рефлексы, поддерживающие патологический процесс. У людей центральное действие дифацила и других холинолитиков этой группы проявляется в виде своеобразного опьянения.

Как было показано нашим сотрудником С. С. Крыловым [1] и другими, дифацил и близкие к нему по структуре холинолитики понижают условные рефлексы. Следует отметить, что сам дифацил в тех же дозах понижает и безусловные пищевые рефлексы и, таким образом, его центральное действие в такой же мере проявляется как на функции коры, так и подкорковых образований.

Однако есть возможность, внося в химическую структуру холинолитика некоторые изменения, придавать ему преимущественное действие на кору головного мозга. Так, С. С. Крыловым было показано, что при введении в кислотную часть дифацила гидроксильной группы получается препарат, в отличие от самого дифацила понижающий слюнные условные рефлексы в дозах, еще не влияющих на те же безусловные рефлексы. При этом меняется и характер периферического действия вещества: значительно возрастает его атропиноподобное действие, а ганглиолитическое отступает на второй план. Согласно предложенной нами классификации атропиноподобное действие является блокированием М-холинореактивных (мускариночувствительных) систем, а ганглиолитическое — блокированием Н-холинореактивных (никотиночувствительных) систем. Судя по этому примеру, холинолитики центрального действия, блокирующие М-холинореактивные системы, обладают преимущественным действием на кору, а холинолитики, блокирующие Н-холинореактивные системы, — на подкорковую область.

Холинолитики с преимущественным действием на М- или Н-холинореактивные системы оказывают своеобразное влияние на гиперкинезы центрального происхождения. Этому действию холинолитиков посвящена статья Н. А. Хараузова, и потому я ограничусь лишь указанием, что и в этом отношении обнаруживается определенная зависимость между строением и действием центральных холинолитиков. Обнаруженная Н. А. Хараузовым, зависимость дала возможность отобрать холинолитики и их комбинации, наиболее эффективные при явлениях паркинсонизма (см. статью Н. А. Хараузова с соавторами).

При рассмотрении центрального действия холинолитических препаратов естественно встает вопрос о содержании первичной реакции этого действия, а также участвует ли на самом деле в этом действии, подобно действию холинолитиков на периферии, конкуренция с ацетилхолином — медиатором. Накопленные к настоя-

---

[1] Физиол. журн. им. Сеченова, т. 41, № 4, 1955.

щему времени факты позволяют ответить на этот вопрос утвердительно. Особенно интересны в этом отношении исследования проф. М. Я. Михельсона с сотрудниками,[1] которые показали, что существует антагонизм между холинолитиком пентафеном и типичным антихолинэстеразным препаратом прозерином в их центральном действии.

Как известно, прозерин стабилизирует ацетилхолин-медиатор и потому является мощным антагонистом холинолитических веществ, конкурирующим с медиатором за холинореактивные системы.

Оказывается, что прозерин обладает таким же антагонистическим действием и по отношению к центральному действию пентафена, восстанавливает условные рефлексы, нарушенные пентафеном и снимает одурманивание, вызываемое пентафеном у людей. Эти наблюдения являются веским доказательством в пользу того, что в центральном действии холинолитических препаратов, так же как и в их периферическом действии, существенное значение имеет конкурентный антагонизм с ацетилхолином (медиатором), составляющий содержание первичной реакции этого действия. Центральное действие антихолинэстеразных препаратов, в частности прозерина, получило в последние годы практическое применение. Прозерин, как известно, успешно используется при параличах и некоторых других формах центральных расстройств.

Совершенно естественно изучить и использовать центральное действие наиболее мощных из современных антихолинэстераз — фосфорорганических антихолинэстеразных препаратов. Обнадеживающие результаты такого рода исследований изложены в статье М. М. Ленкевича.

Я несколько подробнее остановился на центральном действии холинолитиков и антихолинэстеразных веществ не только потому, что они получают в последнее время все большее использование, но главным образом потому, что это действие раскрывает химическую структуру вещества, принимающего участие в функции центральной нервной системы, и ведет к созданию и успешному применению препаратов с избирательным центральным действием.

Можно быть уверенным, что вместе с успехами биохимии мозга мы получим данные о химическом строении других веществ, принимающих ведущее участие в развитии процессов возбуждения и торможения, благодаря чему откроется возможность, следуя их структуре, создавать новые активные фармакологические препараты центрального действия.

Однако мы пока еще не располагаем достаточными химическими и биохимическими сведениями о подобного рода веществах и потому для изыскания препаратов, воздействующих на центральную нервную систему, приходится искать иные, так сказать, косвенные пути.

Одним из таких путей является синтез веществ, близких по

---

[1] Бюлл. эксп. биол. и мед., № 2, 1954.

строению к ранее известным растительным или синтетическим препаратам, обладающим тем или иным избирательным действием на центральную нервную систему. Этот путь, широко используемый современной фармакологией, привел к получению ряда ценных препаратов. Однако вряд ли возможно этим путем получать вещества, обладающие принципиально новыми сторонами центрального действия.

Опыт последнего десятилетия показывает, что арсенал средств, действующих на центральную нервную систему, можно успешно пополнять новыми препаратами, синтезированными на основе строения веществ, обладающих большой фармакологической активностью, но избирательное действие которых направлено не на центральную нервную систему, а на другие физиологические системы и на исполнительные органы.

Оказывается, что в ряде случаев некоторое сравнительно небольшое изменение структуры подобных веществ ведет к изменению области их избирательного действия и на первый план выдвигает преимущественное действие на центральную нервную систему. Примером являются производные фенотиазина, вызвавшие большой интерес фармакологов и клиницистов.

Первоначально некоторые производные фенотиазина привлекли внимание фармакологов благодаря своим антигистаминным свойствам, но затем оказалось, что они также обладают блокирующим действием на различные звенья дуги вегетативных рефлексов. Было установлено, что эти блокирующие свойства могут быть усилены путем определенных изменений структуры фенотиазиновых производных, причем некоторые из них вовсе не оказывают противогистаминного действия, но зато обладают сильным избирательным центральным действием Сюда относится так называемый ларгактил, выпущенный Всесоюзным научно-исследовательским фармацевтическим институтом (ВНИХФИ) под названием «аминазин», который обладает избирательным действием на центры, регулирующие температуру тела, почему и применяется при гибернации. Помимо того, этот препарат обладает и другими свойствами центрального действия, подробно изученными в эксперименте и широко используемыми в психиатрической клинике.

Этот пример показывает, что вещества, обладающие большой фармакологической активностью, могут быть использованы для получения новых препаратов, также весьма активных, но отличающихся иной избирательностью действия, преимущественное влияние которых распространяется на центральную нервную систему.

Если наличие специфических особенностей в биохимических процессах различных тканей является причиной избирательной их чувствительности к фармакологическим агентам, то наличие общих черт в обмене разных тканей является причиной того, что разные ткани обладают близкой чувствительностью к фармакологическим веществам с общими чертами химического строения,

обеспечивающими этим веществам разностороннюю фармакологическую активность.

С этой точки зрения понятно, почему при обследовании препаратов, относящихся к какому-нибудь классу веществ, обладающих высокой фармакологической активностью, особенно часто встречаются вещества, избирательно действующие на центральную нервную систему, как весьма богатую самыми разнообразными биохимическими процессами. За последние месяцы в нашей лаборатории получены интересные данные, подтверждающие эту мысль.

Как известно, к веществам, обладающим большой фармакологической активностью и имеющим наиболее ярко выраженное избирательное действие на исполнительный орган, относятся сердечные глюкозиды. Хорошо известно также, что при отщеплении сахаристой части молекулы глюкозидов получаются так называемые генины, обладающие значительно ослабленным сердечным действием. Докторант нашего отдела по ИЭМ С. Н. Асратян показал, что генины сердечных глюкозидов, например строфантидин и эризимидин, в дозах, не вызывающих еще токсического действия на сердце, в отличие от исходных глюкозидов, оказывают значительное тормозящее действие на центральную нервную систему.

Оба эти генина удлиняют время флексорных рефлексов кролика, по В. В. Закусову, оказывают на мышах противосудорожный эффект при коразоловых судорогах и уменьшают двигательную активность нормальных мышей. Следует думать, что именно этим действием на центральную нервную систему объясняется то седативное влияние растительных препаратов, содержащих сердечные глюкозиды, которые издавна используются народной медициной и хорошо известны клиницистам. Недаром в качестве седативных, успокаивающих средств применяются внутрь препараты таких растений, которые, как, например, ландыш или горицвет, содержат сравнительно малостойкие глюкозиды.

Результаты опытов С. Н. Асратяна изложены в его статье в настоящем сборнике. Судя по этим опытам, успокаивающее действие препаратов ландыша и горицвета принадлежит не самим их глюкозидам, а генинам, отщепляющимся из глюкозидов при медленном всасывании их из кишечника. Теоретически для оценки связи между структурой и действием фармакологических веществ этот пример поучителен как доказательство того, что при сравнительно небольших изменениях структуры фармакологические агенты, обладающие избирательным действием на исполнительный орган, приобретают преимущественное действие на центральную нервную систему.

Несомненно, что действующие на центральную нервную систему вещества можно найти и среди средств, известных до сих пор своим преимущественным бактерицидным или бактериостатическим действием. Примером может служить своеобразное центральное действие гидразида изоникотиновой кислоты (тубазида), описанное в статье сотрудника Рижского медицинского института М. А. Ви-

толиня. Как показали ее опыты, своеобразие действия тубазида на центральную нервную систему состоит в облегчении иррадиации возбуждения.

Можно с уверенностью сказать, что приведенные примеры не являются единичными и что при систематическом обследовании фармакологически активных веществ и тщательном изучении их производных удастся значительно расширить круг веществ, влияющих на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

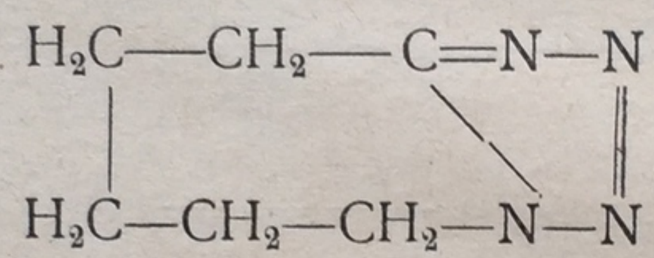
Проводя изучение действия фармакологически активных веществ и их производных, передовая фармакология должна строго держаться павловского принципа нервизма, т. е. прежде всего изучать их действие на нервную систему и через нее в условиях целостного организма. При этом необходимо пользоваться самыми разнообразными методами и расширять круг этих методов, так как только при таком условии можно обнаружить все многообразие характерных особенностей различных фармакологических средств. В эти методы непременно должна войти нарождающаяся функциональная биохимия мозга, так как только на основе биохимических представлений может строиться современная фармакология центральной нервной системы.

ДЕЙСТВИЕ КОРАЗОЛА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Н. Г. Стройкова

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Коразол (кардиазол, пентилентетразол, метразол, лептазол) синтезирован Шмидтом (1925). По химическому строению он представляет пентаметилентетразол.



Установлено выраженное возбуждающее действие коразола на центральную нервную систему, переходящее при больших дозах в судорожное. Сильное стимулирующее действие его на жизненно важные центры продолговатого мозга и его общее возбуждающее влияние на центральную нервную систему послужили основой для широкого клинического применения его в качестве аналептика и пробуждающего средства.

По мнению большинства авторов, коразол обладает преимущественным действием на головной мозг и в меньшей степени возбуждает центры спинного мозга. Так, показано, что декапитация и перерезка спинного мозга резко ослабляют как судорожное его действие (Шен, 1926; Христодосс и Варид, 1929; Ципф, Виндшус и Кокошка, 1937; Хан, 1943), так и его влияние на кровяное давление (Эйхлер и Хильдебранд, 1926; Гремельс, 1930; Циннитц и Бергманн, 1936; и др.).

В. В. Закусов (1943) обнаружил, что укорочение скрытого периода флексорного рефлекса происходит от доз в 10 раз больших, чем изменение суммационной способности центральной нервной системы. О сравнительно слабом влиянии коразола на спинной мозг свидетельствуют также результаты исследований А. В. Вальдмана (1950, 1952, 1956).

Действие коразола на головной мозг изучалось самыми различными методами и в результате многочисленных исследований

установлено, что он обладает широким спектром действия, возбуждая различные отделы головного мозга. При этом наиболее освещено в литературе влияние коразола на центры стволовой части мозга. Показано также, что возбуждающее действие проявляется более отчетливо при угнетении центральной нервной системы (Хильдебрандт, 1926; Бихлер, 1935; Е. Н Сперанская-Степанова, 1932; Н. П. Говоров и В. В. Савич, 1934; М. М. Горбунова-Николаева, 1939; С. Я. Арбузов, 1949; и др.).

Важное значение имеет вопрос о локализации действия коразола на головной мозг. Многие авторы склонны трактовать стимулирующее действие его как следствие возбуждения центров стволовой части мозга. Впервые это было показано Шеном (1926), установившим, что коразол возбуждает лабиринтные рефлексы и рефлексы положения тела, которые, как известно, связаны с функцией продолговатого и среднего мозга. По его данным, от функций среднего мозга зависит и судорожный эффект коразола, так как экстирпация именно этого отдела головного мозга ведет к резкому ослаблению судорожного действия коразола и к повышению пороговой судорожной дозы с 15—20 до 80 мг/кг. Позднее такая же зависимость наблюдалась З. Н. Ивановой (1949) в опытах на лягушках.

По мнению Г. И. Цобкалло (1951), в характере судорожного действия коразола определенную роль играет и промежуточный мозг, в частности гипоталамическая область. С влиянием коразола на вегетативные центры этой области, по мнению Хана (1943), связано падение температуры тела у кроликов при введении препарата.

К выводу о преимущественном действии коразола на средний мозг пришел и В. В. Закусов. Им показано (1943) повышение суммационной способности центральной нервной системы, что рассматривается как показатель избирательного действия этого вещества на средний мозг. Этот вывод был подтвержден З. Н. Ивановой (1949), которая в опытах на лягушках нашла, что действие коразола на суммационную способность центральной нервной системы зависит от влияния на средний мозг, удаление которого ведет к резкому повышению пороговой дозы коразола.

Наряду с действием на средний мозг коразол, по данным В. В. Закусова (1943), обладает выраженным влиянием на промежуточный мозг. На основании собственных исследований и исследований своих сотрудников он приходит к выводу, что интимный механизм стимулирующего действия аналептиков, в том числе и коразола, на центральную нервную систему заключается в их воздействии на рецептивную субстанцию синаптических приборов, что ведет к изменению восприятия ею всего комплекса электрохимической передачи (1953).

Приведенные литературные данные убедительно показывают, что центры стволовой части мозга обладают высокой чувствительностью к действию коразола. Имеются также данные, говорящие в пользу наличия у этого препарата и коркового действия. Это

прежде всего результаты проведенных на людях исследований Мейера (1937), отметившего, что коразол восстанавливает способность к умственной работе, требующей внимания при угнетении ее дикодидом. Л. Ф. Фаслер (1943) наблюдал укорочение кортикальной хронаксии при введении коразола в предсудорожных дозах. Об известном значении коры головного мозга в общем эффекте свидетельствует то, что у бескорковых животных наблюдается ослабление судорожного действия коразола (Берта, 1928; Виннивартер, 1937). Многие авторы отмечают активирование корковых потенциалов при введении коразола (Гринкер и Серота, 1938; Либет, Фацекас и Хинивич, 1940; Р. М. Лисица, С. А. Саркисов и М. Я. Серейский, 1947; Форстер и Мадов, 1950; и др.) Восстановление угашенных условных рефлексов у крыс при введении им судорожных доз лептазола наблюдали Гелльхорн и Минатойа, Кесслер и Гелльхорн (цит. по Бурн, 1948). С. Х. Мусоэлян (1941) описал гистологические изменения в коре головного мозга собак, наблюдаемые при введении больших доз коразола. Недостатком этих исследований коразола явилось использование слишком высоких доз его, в связи с чем наблюдавшиеся изменения могли быть вторичными и обусловливаться судорогами. Для исследования коркового действия коразола мало использовался метод условных рефлексов, который, как известно, является наиболее адекватным для изучения различных влияний на функцию коры головного мозга.

Как указывалось, коразол особенно сильно возбуждает центральную нервную систему при ее угнетении. Снимая наркотическое торможение, он оказывает сильный пробуждающий эффект. Заслуга открытия пробуждающего действия коразола принадлежит Шену (1926), впервые показавшему антагонистическое действие коразола к уретану, паральдегиду и алкоголю. Позднее это было подтверждено многими авторами, причем большинство из них признает коразол одним из сильнейших пробуждающих средств (см. обзор у Хильдебрандта, 1937 и С. Я. Арбузова, 1950). Заслуживает внимания, что коразол выводит животных не только из состояния наркоза, но и из состояния сильнейшего естественного торможения, которое наблюдается у некоторых видов пойкилотермных животных в период зимней спячки (Пфейфер, Форстер, Слайт, 1939; С. Я. Арбузов, 1950, 1952).

Наряду с работами по установлению антагонизма коразола с наркотиками проводились исследования с целью изучения механизма этого антагонизма. Бекк и Лендль (1932) показали, что коразол, не изменяя концентрацию авертина в крови у кроликов, оказывает отчетливое пробуждающее действие. Дас (1939) на основании этих данных высказывает мысль, что антагонизм наркотиков и аналептиков обусловлен антагонистическим влиянием указанных веществ на нервные центры, а не ускорением обезвреживания наркотиков. С этим мнением согласуются результаты исследований А. Н. Кудрина (1954), обнаружившего пробуждающее действие

аналептиков, несмотря на то, что при их введении концентрация наркотика (хлоралгидрата) в мозгу повышается в 3—4 раза. Автор предполагает, что аналептики усиливают процесс возбуждения, что и ведет к пробуждению животных из состояния наркоза. Ципф и др. (1937) также высказывают мысль, что антагонизм наркотиков и аналептиков обусловлен повышением возбудимости нервных центров под влиянием стимулирующих веществ («функциональный» антагонизм).

По данным В. В. Закусова и его сотрудников (1953), в основе антагонизма стимулирующих и наркотических веществ лежит их различное влияние на межнейронные синапсы. Если первые усиливают передачу нервных импульсов, то вторые угнетают ее.

Весьма важным в теоретическом и практическом отношениях является вопрос, в каких отделах центральной нервной системы разыгрываются антагонистические влияния между указанными веществами. Является ли возбуждающее действие результатом избирательного влияния коразола на какой-либо определенный отдел, или это следствие возбуждающего действия коразола на центральную нервную систему в целом. Литературные данные в этом отношении несколько противоречивы.

Шен (1926) установил, что пробуждающее действие аналептика по отношению к паральдегиду проявляется в равной степени как у интактных, так и у бескорковых кроликов, и пришел к выводу, что пробуждение рефлексов положения и других рефлекторных реакций, служивших показателями глубины наркоза, возможно и без коры головного мозга.

Указанные исследования, не решая прямо вопроса о роли коры головного мозга в антинаркотическом действии коразола, свидетельствуют, что антагонизм между этим веществом и наркотиками имеется и по отношению к нижележащим образованиям центральной нервной системы. Это показано и некоторыми другими авторами (Н. П. Говоров и В. В. Савич, 1934; М. М. Горбунова-Николаева, 1939). По исследованиям Колля (1936) антагонизм коразола с наркотическими веществами распространяется и на спинной мозг.

В отношении коры головного мозга ряд авторов также установил наличие антагонистических влияний коразола и наркотических веществ. Так, Дризен, Хан и Руммель (1951) показали, что коразол активирует корковые потенциалы, угнетенные проминалом и люминалом. По Кирстейну (1952), коразол полностью предотвращает появление медленных колебаний потенциалов, возникающих под влиянием амитала, и в значительной степени ослабляет быстрые колебания, также являющиеся следствием действия этого наркотика. Обратный антагонизм, т. е. уменьшение действия самого коразола, наблюдали Цинскинд, Сьяздема и Берсель (1946) и Шмицв, Рефзум и Гиббс (1952).

Таким образом, эти данные свидетельствуют в пользу наличия антагонизма между коразолом и наркотическими веществами в их действии на кору головного мозга. Однако большинство авторов

склонно считать, что этот антагонизм обусловлен распространением возбуждающего действия коразола с центров стволовой части мозга на кору (Дризен, Хан и Руммель, 1951).

Отсутствие достаточно полного и всестороннего анализа действия коразола на центральную нервную систему и особенно объективных данных о влиянии аналептика на высшую нервную деятельность животных побудило нас предпринять собственные опыты. В нашей работе влияние коразола на кору головного мозга изучалось методом условных рефлексов. Для более правильного решения вопроса о роли коры головного мозга в общей картине действия исследование проводилось в плане сопоставления результатов воздействия коразола на высшие и низшие отделы центральной нервной системы. О влиянии коразола на стволовую часть мозга мы судили по изменению каломельной гиперсекреции и периодической деятельности «голодного» желудка.

Для изучения антагонизма между коразолом и наркотическими веществами в их действии на различные отделы центральной нервной системы были использованы амитал-натрий и хлоралгидрат, отличающиеся по характеру действия на центральную нервную систему. По мнению большинства авторов, хлоралгидрат обладает преимущественным влиянием на кору головного мозга, а амитал-натрий наряду с корковым имеет отчетливое действие и на стволовую часть мозга.

Работа проведена на 7 собаках; поставлено 1400 опытов.

Действие коразола на кору головного мозга изучалось на 3 собаках методом пищевых секреторных рефлексов в условиях звуконепроницаемой камеры. У каждого животного была выработана система условных рефлексов на основе безусловного подкрепления мясо-сухарным порошком, смачиваемым водой (1 : 1). Время изолированного действия условных раздражителей равнялось 20 секундам; чередовались раздражители в определенном порядке через 5 минут. Условная и безусловная секреция регистрировалась из околоушной железы с помощью шкалы, одно деление которой соответствовало 0,01 мл.

Коразол испытывался в дозах 5, 10, 15, 20 мг/кг при подкожном введении за 20 и 60 минут до начала исследования. В большинстве опытов введение коразола не отражалось на характере условно- и безусловнорефлекторной деятельности животных. Не отмечалось никаких изменений и со стороны поведения собак.

Возбуждающее действие коразола проявилось у собаки Рыжика в период нарушения высшей нервной деятельности, выражавшееся в глубокой гипнотизации собаки в интервалах между раздражителями, а также в резком снижении величины положительных условных рефлексов при сохранении дифференцировки. Введение коразола в дозе 10 мг/кг за 20 минут до начала опыта вызывало рассеивание гипнотического состояния и отчетливое усиление положительных условных рефлексов. Наблюдалось восстановле-

ние нарушенного закона силовых отношений. В табл. 1 приведены результаты одного из введений этой дозы коразола.

Таблица 1

Влияние коразола на положительные условные рефлексы собаки Рыжика

Условные раздражители	3/III 1956 г.		4/III 1956 г.		5/III 1956 г.	
	величина секреции в делениях шкалы					
	условная	безусловная	условная	безусловная	условная	безусловная
Свет	22	290	35	270	18	290
Звонок	28	260	40	267	24	278
Метроном-120	19	270	26	265	25	267
Метроном-60	0		2		1	
Метроном-120	17	285	25	285	21	288
Сумма положительных условных и безусловных рефлексов	86	1105	126	1087	88	1123

Как видно, под влиянием коразола наблюдалось лишь повышение условных рефлексов; безусловная же секреция заметно не изменялась. Кроме того, возбуждающее действие проявлялось только в день его введения; на следующий день отмечалась обычная для этого периода величина условных рефлексов.

Таким образом, при обычном для животных уровне условнорефлекторной деятельности введение коразола не оказывало видимого эффекта; возбуждающее влияние его проявлялось лишь при испытании действия на фоне гипнотического состояния.

Действие коразола на стволовую часть мозга

Как указывалось, для изучения влияния коразола на нижележащие отделы центральной нервной системы были использованы 2 экспериментальные модели: каломельная гиперсекреция и периодическая деятельность «голодного» желудка.

В. В. Савичем и его сотрудниками установлено, что каломельная гиперсекреция представляет рефлекторную реакцию, возникающую при местном орошении каломелем слизистой петли кишечника, изолированной по Тири-Велла. Центральное звено этого рефлекса заложено в стволовой части мозга (В. В. Савич, 1934; Н. П. Говоров и В. В. Савич, 1934).

Действие коразола на каломельную гиперсекрецию изучалось на 2 собаках (Пальма и Барбос, при подкожном введении 5 и 10 мг/кг за 20 и 60 минут до орошения каломелем. Оказалось, что в большинстве опытов характер каломельной гиперсекреции не изменялся и только в некоторых экспериментах наблюдалось отчетливое торможение этой секреторной реакции; оно наблюдалось при

введении коразола в дозе 10 мг/кг (табл. 2). Отсутствие возбуждающего влияния коразола на каломельную гиперсекрецию, видимо, связано с тем, что секреторная реакция кишки на каломель является максимальной (М. М. Горбунова-Николаева, 1939). В связи с этим коразол вызывал не усиление секреции, а торможение.

Таблица 2

Влияние коразола в дозе 10 мг/кг на каломельную гиперсекрецию собаки Пальмы

Контроль					Коразол 10 мг/кг за 20 минут до орошения каломелем				
Дата	за 1-й час (контрольная проба	количество кишечного сока в мл после орошения каломелем			Дата	за 1-й час (контрольная проба)	количество кишечного сока в мл после орошения каломелем		
		за 2-й час	за 3-й час	за 4-й час			за 2-й час	за 3-й час	за 4-й час
19/III 1955 г.	5,1	8,1	5,5	5,0	22/III 1955 г. . . .	4,2	7,7	4,0	3,8
					25/III „ . . .	4,5	7,5	5,3	4,0
16/IV „	3,5	6,5	4,1	3,7	19/IV „ . . .	5,0	6,7	5,2	
3/V „	6,5	12,0	6,7	4,8	10/V „ . . .	5,5	10,0	4,6	3,5
14/V „	4,7	8,5	4,6		17//V „ . . .	5,0	8,0	4,2	4,5
21/IX „	4,0	8,7	3,7	3,5	29/IX „ . . .	5,2	6,7	4,7	
Среднее из 5 опытов	4,8	8,8	4,9	4,2[1]	Среднее из 6 опытов . . .	4,9	7,8	4,7	3,9[1]
%	100	183	102	88	%	100	159	96	80

Периодическая деятельность желудка, согласно современным представлениям, регулируется центральной нервной системой, это доказано опытами с механической денервацией его (А. А. Чешков, 1902; Н. В. Раева и Л. К. Пупко, 1935; М. Б. Тетяева, 1947). Несомненная правильность и большая инертность в появлении периодов работы и покоя дает основания предполагать, что непосредственное регулирующее влияние на эту функцию осуществляется низшими отделами центральной нервной системы; кора же головного мозга может коррегировать и видоизменять периодическую деятельность в зависимости от состояния организма и условий внешней среды (И. А. Булыгин, 1938; А. Ф. Гончарова, 1948; Л. С. Грачева, 1949 и др.).

Влияние коразола на моторную деятельность «голодного» желудка изучалось на 2 собаках (Секрет и Тарзан) с фистулой желудка по Басову. Запись сокращений осуществлялась с помощью резинового баллона, соединенного системой резиновых трубок с кап-

[1] Среднее из 4 опытов.

сулой Марея. Сокращения регистрировались на закопченой ленте кимографа с полным оборотом барабана в 6—8 часов.

Коразол вводился в дозах 5, 10, 15 и 20 мг/кг подкожно через 20—25 минут по окончании очередного периода сокращений. В малых дозах (5—10 мг/кг) применение этого препарата не отражалось на характере периодических сокращений желудка. При введении большой дозы (20 мг/кг), которая, согласно литературным данным, оказывала отчетливое возбуждающее действие на центральную нерв-

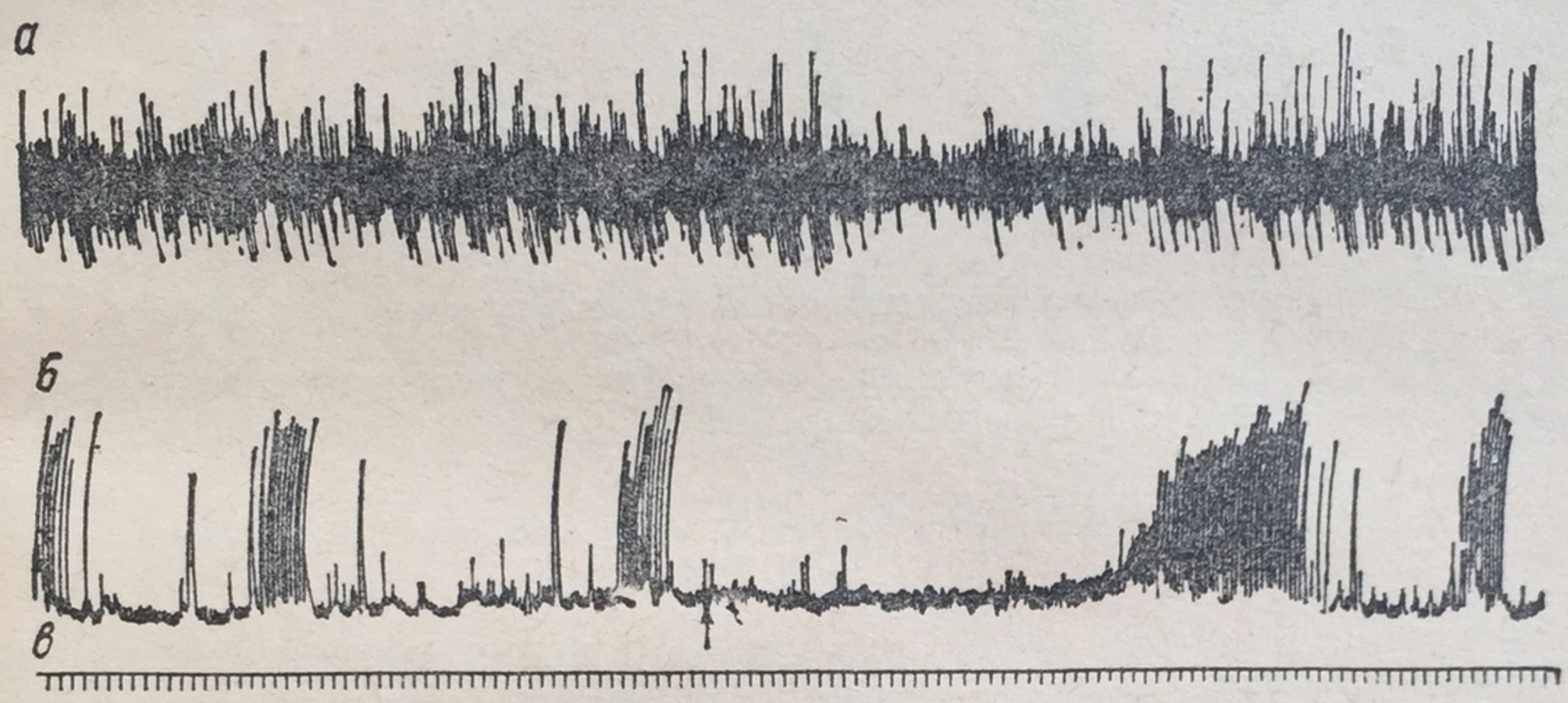


Рис. 1. Влияние коразола на моторную деятельность «голодного» желудка и дыхание. Собака Тарзан. Опыт 11/X 1955 г.

а — дыхание; *б* — периодические сокращения желудка; *в* — отметка времени (4 минуты). Стрелка — момент введения коразола (20 мг/кг).

ную систему, наблюдалась двухфазность изменений: в первую фазу торможение сокращений желудка (удлинение периода покоя вплоть до выпадения очередного периода работы), а во вторую — возбуждение, выражавшееся в усилении периода сокращений (см. рис. 1). При введении же дозы 15 мг/кг, а в некоторых опытах и 10 мг/кг проявлялось преимущественно возбуждающее влияние коразола (рис. 2). У другой собаки изменения либо отсутствовали, либо коразол оказывал угнетающее действие. Таким образом, в отличие от действия на кору головного мозга, на центры мозгового ствола коразол в определенных условиях оказывал не только угнетающее, но и возбуждающее действие. Можно предполагать, что угнетение являлось следствием возникновения пессимального торможения в результате наслоения возбуждающего действия коразола на уже предварительно возбужденные центры мозгового ствола.

Действие коразола в комбинации с наркотическими веществами

Предварительно ставились контрольные эксперименты с целью определения характера действия самих наркотических веществ в тех же экспериментальных условиях.

При введении амитал-натрия в дозе 10 мг/кг у 2 животных (Рыжик и Дик) наблюдалось угнетающее действие на кору голов-

ного мозга. Собаки во время опыта становились сонными, а после опыта отмечалась атаксия. Со стороны условнорефлекторной дея-

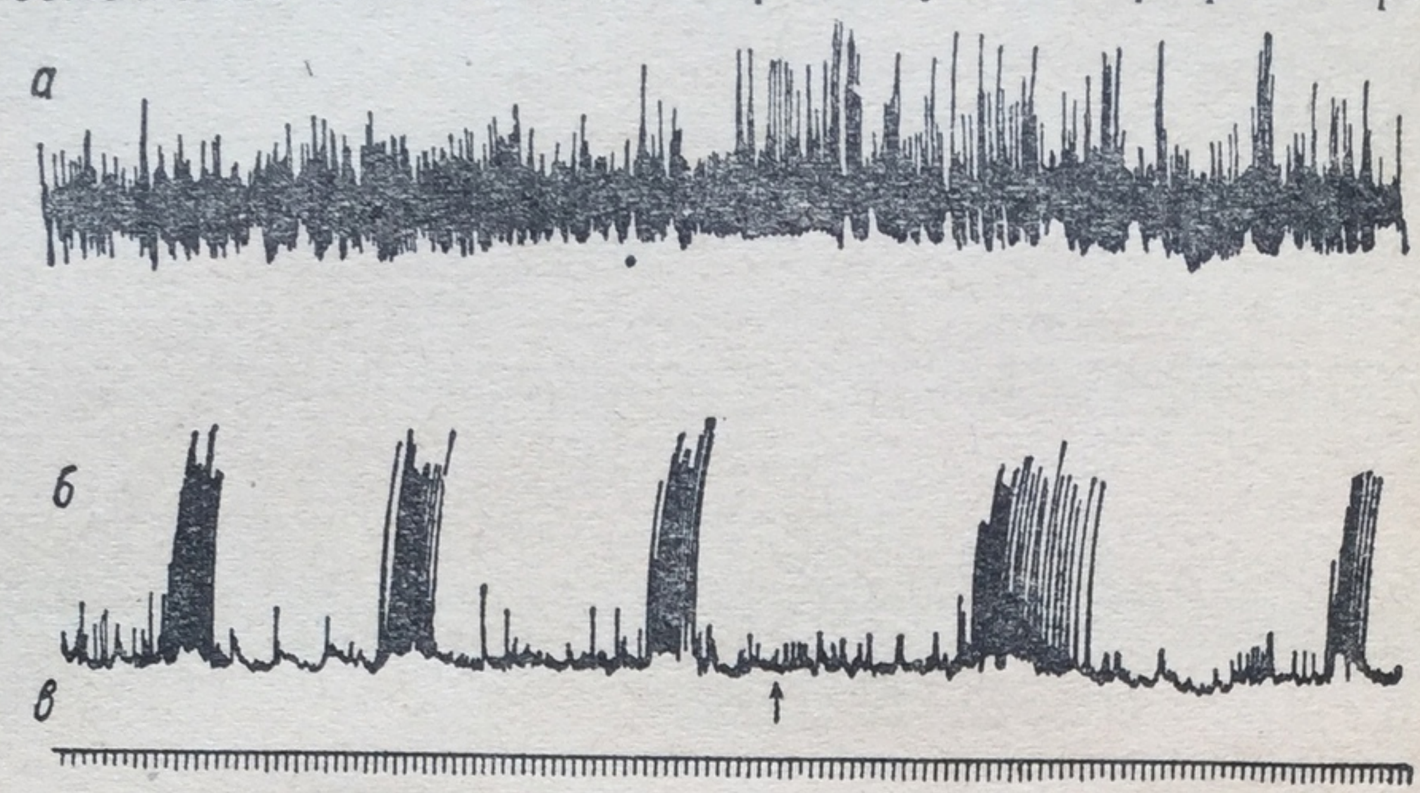


Рис. 2. Влияние коразола на моторную деятельность «голодного» желудка и на дыхание. Собака Тарзан. Опыт 29/IX 1955 г.

Стрелка — момент введения коразола (15 мг/кг); остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

тельности на первое место выступало падение величины положительных условных рефлексов при очень незначительных изменениях дифференцировки (табл. 3).

Таблица 3

Действие амитал-натрия на условнорефлекторную деятельность собаки Дика

Условные раздражители	Опыт 1/III 1955 г.		Опыт 2/III 1955 г., амитал-натрий (10 мг/кг)		Опыт 3/III 1955 г.	
	величина секреции в делениях шкалы					
	условная	безусловная	условная	безусловная	условная	безусловная
Звонок	43	377	18	350	63	360
Свет	22	335	20	352	23	350
Метроном-120	30	375	24	340	36	317
Метроном-60	3		2		4	
Метроном-120	33	385	12	355	43	352
Звонок	32	370	9	333	24	330
Сумма положительных условных и безусловных рефлексов	160	1842	83	1730	189	1701

Как видно из табл. 3, при введении амитал-натрия наблюдается не только падение величины положительных условных рефлексов, но и выравнивание ответов на сильные и слабые раздражители. Кроме того, несмотря на отсутствие резких изменений дифференцировки, в большинстве опытов наблюдалось увеличение последовательного торможения.

Обращает на себя внимание также изменение характера безусловной секреции, которое наблюдалось у обеих собак при введении амитал-натрия. Если в контрольных опытах отмечался «корковый» тип безусловной реакции, т. е. максимум секреции падал на первые 30 секунд действия безусловного раздражителя, то после введения наркотика отмечался сдвиг максимума на вторые 30 секунд, т. е. приближение секреции по характеру к «подкорковому» типу (П. С. Купалов, 1941; Б. И. Стожаров, 1949; О. П. Ярославцева, 1949), что, согласно исследованиям указанных авторов, можно рассматривать как выражение развития торможения в коре головного мозга.

Реакция третьей собаки (Томика) несколько отличалась. У него отчетливые изменения высшей нервной деятельности наблюдались при введении амитал-натрия в дозе 15 мг/кг, и на первый план выступало в большинстве опытов повышение величины положительных условных рефлексов на фоне незначительного растормаживания дифференцировки. В табл. 4 приведено изменение суммы положительных условных рефлексов при введении амитал-натрия.

Таблица 4

Изменение суммы положительных условных рефлексов под влиянием амитал-натрия (15 мг/кг) у собаки Томика

1-е испытание			2-е испытание			3-е испытание		
контроль (средний из 4 опытов)	амитал-натрий (15 мг/кг)	следующий день	контроль	амитал-натрий (15 мг/кг)	следующий день	контроль	амитал-натрий (15 мг/кг)	следующий день
25,0	44,0	20,3	23,3	52,0	26,0	24,3	51,0	12,0

При введении амитал-натрия отмечалось изменение не только условнорефлекторной деятельности животного, но и его поведения. Если в контрольных опытах в интервалах Томик обычно спал и на включение условных раздражителей реагировал слабо, то под влиянием наркотика он становился более бодрым и условная двигательная реакция у него также оживлялась. Подобное действие наркотических веществ у животных в гипнотическом состоянии наблюдали и другие авторы (А. А. Гаврилюк, 1954; А. С. Денисова, 1953; В. К. Федоров, 1936; и др.).

При испытании **комбинированного** действия одновременно вводилось подкожно коразола 5 мг/кг, а амитал-натрия 10 мг/кг (собакам Рыжику и Дику). В этом случае изменения в поведении животных были выражены значительно менее по сравнению с одним амитал-натрием, и атаксия практически отсутствовала. Угнетающее действие амитал-натрия на кору головного мозга было также резко ослаблено и условнорефлекторная деятельность мало отличалась от контрольных опытов (табл. 5).

Таблица 5

Комбинированное действие коразола и амитал-натрия на условнорефлекторную деятельность собаки Рыжика

Условные раздражители	Опыт 16/V 1955 г.		Опыт 17/V 1955 г., амитал-натрий 10 мг/кг) и коразол (5 мг/кг)		Опыт 18/V 1955 г.	
	величина секреции в делениях шкалы					
	условная	безусловная	условная	безусловная	условная	безусловная
Свет	31	315	27	325	23	315
Звонок	41	310	39	320	31	312
Метроном-120	30	315	39	335	33	310
Метроном-60	1		1		1	
Метроном 120	35	325	33	342	27	330
Сумма положительных условных и безусловных рефлексов	137	1265	138	1322	114	1267

Нормализация условнорефлекторной деятельности сопровождалась сохранением «коркового» типа безусловной секреции. Выраженный антинаркотический эффект коразола наблюдался при введении его в дозе 5 мг/кг; меньшая же доза (2,5 мг/кг) вызывала непостоянное антагонистическое действие.

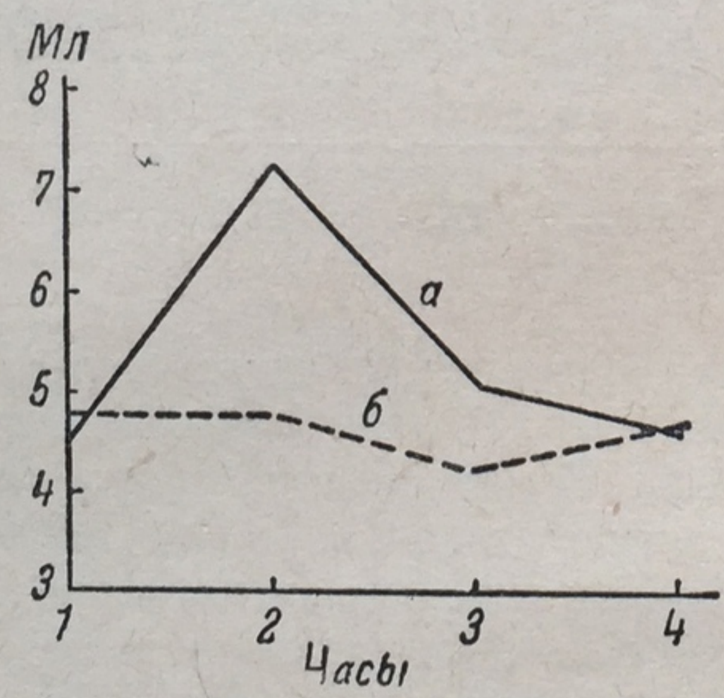


Рис. 3. Влияние амитал-натрия (10 мг/кг) на каломельную гиперсекрецию собаки Пальмы.

а — секреция в контрольных опытах; *б* — секреция с введением амитал-натрия; среднее из 6 опытов.

Для Томика активной противонаркотической дозой было 15 мг/кг. В этом случае повышение положительных условных рефлексов, если и имело место, то было выражено значительно менее по сравнению с одним амитал-натрием. Если введение одного наркотика вызывало повышение суммы положительных условных рефлексов на 71—136%, то после введения амитал-натрия совместно с коразолом увеличение составляло 19—50%. При комбинации амитал-натрия с дозой 7,5 мг/кг коразола действие первого не только не ослаблялось, но в ряде опытов было даже несколько усилено. Как и в опытах с введением одного амитал-натрия, отмечалось рассеивание гипнотического состояния.

Следовательно, в опытах с амитал-натрием наблюдалась определенная зависимость действия коразола от характера реакции, возникающей на введение наркотика. При угнетающем действии

барбитурата коразол оказывал возбуждающее влияние, при возбуждающем влиянии — угнетал условнорефлекторную деятельность. Однако и в том и в другом случае отмечалась нормализация высшей нервной деятельности у животных.

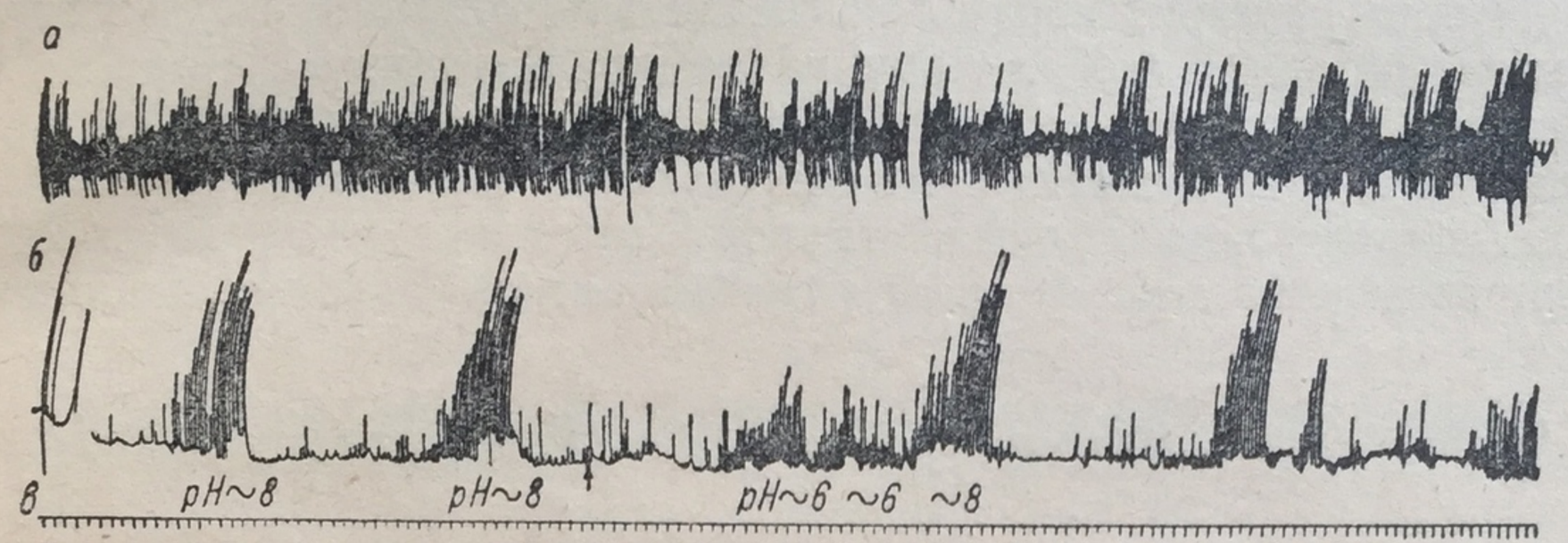


Рис. 4. Влияние амитал-натрия на моторную деятельность «голодного» желудка и дыхание. Собака Секрет. Опыт 1/VI 1955 г.

Стрелка — момент введения амитал-натрия (15 мг/кг); остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

На центры стволовой части мозга амитал-натрий оказывал угнетающее влияние. Со стороны каломельной гиперсекреции отчетливое торможение наблюдалось при введении наркотика в дозе 10 мг/кг (собака Пальма), при этом угнетающий эффект продолжался в течение 2—3 часов (рис. 3).

Со стороны моторной деятельности желудка тормозящее влияние амитал-натрия наблюдалось при введении в дозе 15—25 мг/кг. У животных параллельно с развитием снотворного действия отмечалось удлинение пауз между периодами сокращений, иногда укорочение периодов работы и уменьшение амплитуды самих сокращений (рис. 4).

При комбинированном действии амитал-натрия и коразола угнетающее действие наркотика на каломельную гиперсекрецию резко уменьшается при введении аналептика в дозе 10 мг/кг. Антагонизм между этими веществами наблюдался параллельно с пробуждающим эффектом. Иллюстрация действия этой дозы коразола (собака Барбос) на фоне угнетения каломельной гиперсекреции приведена на рис. 5.

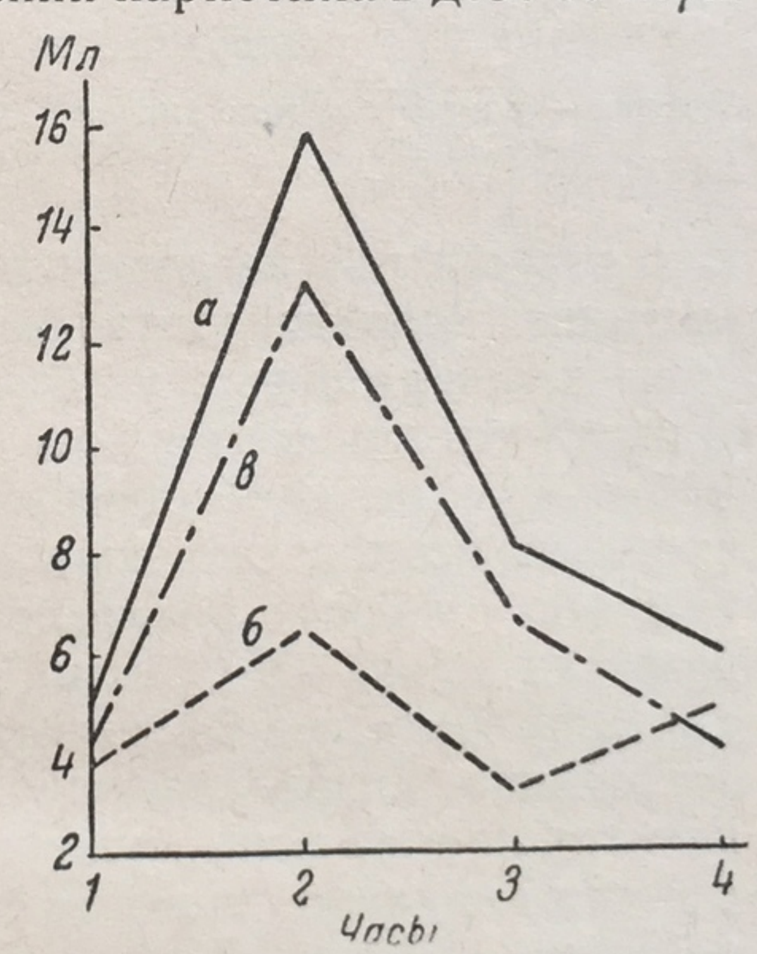


Рис. 5. Влияние амитал-натрия (10 мг/кг) в комбинации с коразолом (10 мг/кг) на каломельную гиперсекрецию собаки Барбоса.

а — секреция в контрольных опытах (среднее из 3 опытов); *б* — секреция в опытах с амитал натрием (среднее из 5 опытов); *в* — секреция в опытах с амитал-натрием и коразолом (среднее из 6 опытов).

В действии на периодическую деятельность желудка антинаркотическое влияние коразола наблюдалось при введении его в дозе 15 мг/кг; при этом сохранялся правильный характер периодической деятельности (рис. 6).

Таким образом, коразол является эффективным антагонистом амитал-натрия в его влиянии на различные отделы центральной нервной системы. Для коразола свойственно снятие как угнетающего, так и возбуждающего влияния этого наркотика.

Действие хлоралгидрата на кору головного мозга изучалось при введении в дозе 100 мг/кг per os с молоком (одно молоко ника-

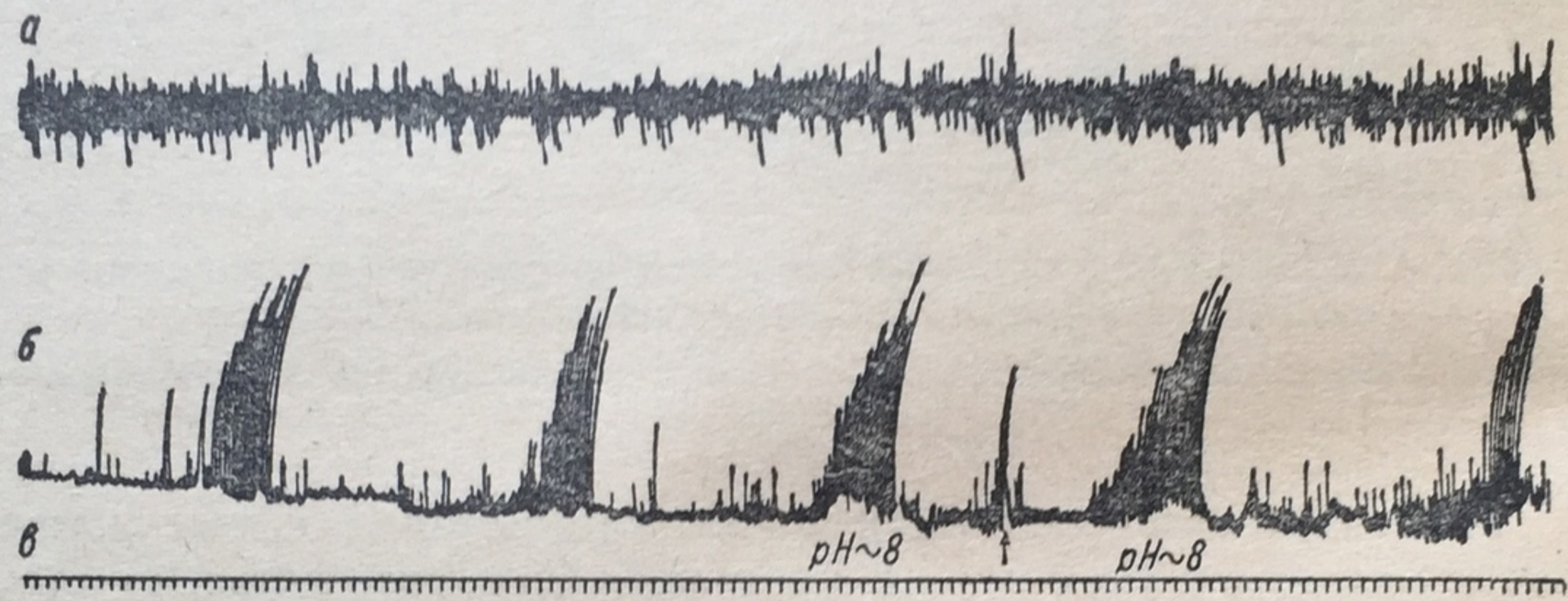


Рис. 6. Антинаркотическое действие коразола на периодическую деятельность желудка и дыхание. Собака Секрет. Опыт 9/V 1955 г.

Стрелка — момент введения амитал-натрия (15 мг/кг) и коразола (15 мг/кг); остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

ких отклонений не вызывало). У двух собак (Рыжик и Томик) введение хлоралгидрата вызывало отчетливое повышение величины положительных условных рефлексов наряду с рассеиванием гипнотического состояния, которое отмечалось у обоих собак. В большинстве проб отмечалось также незначительное укорочение скрытого периода условной секреторной реакции. Сумма положительных условных рефлексов у Рыжика под влиянием наркотика возросла на 32—75%, а у Томика — на 116—172%. Величина и характер безусловной секреции практически не изменились. Следовательно, хлоралгидрат у обоих животных оказывал возбуждающее влияние на кору головного мозга, выявлению которого способствовало наличие гипнотического состояния в период исследования действия хлоралгидрата у этих собак.

В серии опытов с изучением комбинированного действия вводилось одновременно хлоралгидрата 100 мг/кг per os, а коразола 5 и 10 мг/кг подкожно При одновременном введении хлоралгидрата с коразолом в дозе 5 мг/кг действие первого полностью сохранялось, т. е., несмотря на введение аналептика, повышение величины положительных условных рефлексов имело место, причем в той же степени, как при введении одного хлоралгидрата. Величина положительных условных рефлексов превышалась по сравнению с контролем в 2—3 раза. При введении большей дозы коразола (10 мг/кг)

ни в одной из проб степень изменения условнорефлекторной деятельности не достигала той выраженности, как при введении одного хлоралгидрата. Хотя собаки и оставались более бодрыми, чем в контроле, повышение положительных условных рефлексов у них отсутствовало, либо выражалось слабо.

Следовательно, в опытах с хлоралгидратом была отмечена та же закономерность, как и в экспериментах с амитал-натрием: коразол в значительной степени ослаблял действие и этого наркотика на кору головного мозга. Антинаркотический эффект был отмечен при введении коразола в дозе 10 мг/кг.

Антагонизм между коразолом и хлоралгидратом имел место и в действии на центры мозгового ствола. По отношению к угнетающему влиянию хлоралгидрата на каломельную гиперсекрецию антагонистическое действие проявилось при введении коразола в дозе 10 мг/кг.

В этом случае в большинстве опытов аналептик предупреждал развитие тормозящего влияния наркотика на сокогонное действие каломеля. Меньшая доза коразола (5 мг/кг) не устраняла угнетения каломельной гиперсекреции.

Со стороны периодической деятельности отчетливое угнетающее действие хлоралгидрата проявилось при введении его в дозе 150 мг/кг в клизме. При этом в большинстве опытов наблюдалось удлинение периодов покоя, а иногда и укорочение периодов сокращений. Коразол в дозе 15 мг/кг устранял это действие наркотика. При одновременном введении этих веществ сохранялся правильный характер периодической деятельности желудка, т. е. продолжительность периодов работы и покоя не отличалась от контрольной. Наши данные о наличии антагонистических отношений между коразолом и хлоралгидратом в их влиянии на центры стволовой части мозга совпадают с результатами, полученными М. М. Горбуновой-Николаевой (1935), наблюдавшей в опытах на собаках снятие коразолом угнетающего действия хлоралгидрата на каломельную гиперсекрецию.

В результате сравнительного изучения влияния одного коразола и комбинации его с наркотиками были установлены три основные закономерности, характеризующие действие этого вещества на центральную нервную систему.

Оказалось, что действие коразола на кору головного мозга и нижележащие отделы центральной нервной системы начинает проявляться в дозах 10—15 мг/кг.

В опытах с изучением антагонизма между коразолом и наркотическими веществами отмечено, что антинаркотическое действие аналептика наблюдается в одном диапазоне доз как по отношению к стволовой части, так и к коре головного мозга.

Было установлено также, что коразол в определенных условиях может оказывать как возбуждающее, так и угнетающее действие на центральную нервную систему. Характер реакции, возникающей при введении коразола, видимо, в значительной степени за-

висит от функционального состояния центров, на которые направлено его действие.

Следовательно, наши данные не позволяют сделать вывода о преимущественном влиянии коразола на какой-либо определенный отдел центральной нервной системы. Видимо, в спектр действия его вовлекаются как центры головного мозга, в частности коры головного мозга (Дризен, Хан и Руммель, 1951; Сильвер, 1930), центры мозгового ствола (Н. П. Говоров и В. В. Савич, 1934; М. М. Горбунова-Николаева, 1935; Дризен, Хан и Руммель, 1951), центры продолговатого мозга (Дас, 1939; А. Н. Кудрин, 1950; О. Л. Раявеэ, 1955), так и центры спинного мозга (Колль, 1936).

Исходя из литературных данных и полученных нами результатов, можно думать, что антинаркотическое действие коразола является следствием его общего возбуждающего влияния на различные отделы центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

Арбузов С. Я. Фармакол. и токсикол., т. 9, в. 6, 3, 1949. — Арбузов С. Я ДАН СССР. т. 74, в 4, 859, 1950 — Арбузов С. Я Пробуждающее действие аналептиков и фенилалкиламинов. Дисс., Л., 1950 — Арбузов С. Я Усп.совр биол., т. 83, в. I, 117, 1952. — Булыгин И А Кора головного мозга и двигательная функция желудочно-кишечного тракта. Дисс. Л., 1938. — Вальдман А. В Фармакол и токсикол., т. 13, в. 6, 6, 1950.— Вальдман А. В Фармакол. и токсикол., т. 15, в. I, 1952 —Вальдман А. В Фармакол. и токсикол., т. 19, в 2, 12, 1956. — Гаврилюк А. А. Действие дифенина, люминала и сулфата магния на корковые процессы возбуждения и торможения Автореф дисс., М., 1954. — Говоров Н. П. и Савич В В. Физиол. журн СССР., т. 17, в. 6, 1318, 1934. — Гончарова А. Ф. Тр. Воронежского мед. ин-та, т. 14, 159, 1948. — Горбунова-Николаева М. М. Физиол. журн. СССР, т. 18, в 5, 824, 1935.— Горбунова-Николаева М. М. К вопросу о локализации центрального действия наркотических и снотворных. Дисс., Л., 1939. — Грачева Л. С. Бюлл эксп. биол и мед., т. 28, в. 8, 110, 1949. — Денисова А С. Тр. Ин-та физиол им И П Павлова, т. 2, 31, 1953. — Закусов В В. Фармакол. и токсикол., т 6, в. 3, 5, 1943. — Закусов В. В Фармакол и токсикол., т. 6, в. 5, 22, 1943. — Закусов В В. Фармакология нервной системы, Л., 1953. — Иванова З Н Фармакол. и токсикол., т 12, в. 4, 23, 1949 — Кудрин А Н К вопросу о механизме охранительного торможения, вызываемого снотворными и наркотическими веществами Автореф. дисс., Рязань, 1954. — Кудрин А. Н. Физиол журн СССР № 1, 65, 1954. — Купалов П. С. Арх. биол. наук, т. 6, 3, 1941. — Лисица Р. М., Саркисов С. А и Серейский М Я. Бюлл. эксп. биол. и мед., т. 23, в. 4, 262, 1947 — Мусаэлян С. Х. Арх. биол наук, т. 6, 109, 1941 — Раева Н. В. и Пупко Л К Арх. биол. наук, т. 38, в. 3, 741, 1935. — Раявеэ О. Л. Сравнительная эффективность дыхательных аналептиков при отравлении барбамилом и пентаталнатрием. Автореф. дисс., Тарту, 1955. — Савич В. В. Влияние различных снотворных на секрецию кишечного сока. Матер. к V Всес. съезду физиол., биохим. и фармакол., М., 1934 — Сперанская-Степанова Е Н Сов. врач газ., в. 4, 216, 1932. — Стожаров Б. И. Тр. физиол. лабор им. И. П. Павлова, т. 15, 30, 1949. — Тетяева М. Б. Роль блуждающего нерва в иннервации движений желудка у собаки. VII Всес. съезд физиол., биохим. и фармакол. М., 1947. — Фаслер Л. Ф. Невроп и психиатр., т 2, в. 3, 76, 1942. — Федоров В К. Тр физиол. лабор. им. И. П. Павлова, т. 6, в. 2, 73, 1936. — Цобкалло Г. И. Физиол.

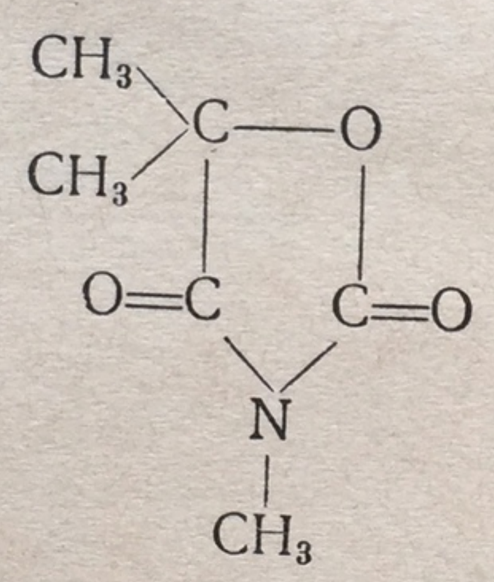
журн. СССР., в. 4, 487, 1951. — Чешков А. М. Год семь месяцев жизни собаки после одновременного иссечения обоих блуждающих нервов на шее. Дисс., СПб., 1902. — Ярославцева О. П. Тр. физиол. лабор. им. И. П. Павлова, т. 15, 23, 1949. — Beck A. u. Lendle L. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 167, 599, 1932. — Bertha H. Berichte ü. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol., 2, 576, 1928. — Biehler W Arch. exp. Path u. Pharmakol., 178, 593, 1935. — Burn J. H. The background of therapeutics. Oxford University Press, 1948. — Christodoss D., Vareed S. Indian J. Med. Res., 16, 920, 1929. — Dass S. C. Quart. J Exp. Physiol., 29, 355, 1939 — Driesen W., Hahn F., Rummel W. Arch. exp Path. u. Pharmakol., 212, 3—4, 243, 1951. — Eichler O. u. Hildebrandt F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 116, 1—2, 110, 1926. — Forster F. M. a. Madow L. Am. J. Phisiol., 161, 3, 426, 1950. — Gremels H. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 153, 36, 1930. — Grinker R. R. a. Serota H. J. Neurophysiol., 1, 573, 1938. — Hahn F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 202, 165, 1943. — Hildebrandt F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 116, 1—2, 110, 1926. — Hildebrandt F. Pentamethylentetrazol (Cardiazol). Handb. exp. Pharmakol., 5, 151, 1937. — Kirstein L. Electroencephal. a. Clin. Neurophysiol., 4, 73, 1952. — Koll W. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 181, 166, 1936. — Libet B., Fazekas J. T. Hiniwich H. B. Am. J. Psychiatr., 97, 366, 1940. — Meyer F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 185, 655, 1937 — Pfeifer C., Forster M., Slight D. J. Pharmacol. a. Exp. Therap., 67, 307, 1939. — Schmidt L. K. Hildebrandt F., Krehl L. Klin. Wschr., 4, 1678, 1925. — Schoen R. Arch. exp Path. u. Pharmakol., 113, 5—6, 257, 1926 — Schoen R. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 113, 275, 1926. — Shmizw K. M., Refsum S. M., Gibbs F. A. Electroencephal. a. Clin. Neurophysiol., 4, 2, 141, 1952. — Silver L. Arch. exp. Path. u. Pharmacol., 158, 219, 1930. — Winniwarter F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 185, 95, 1937. — Zinnitz F. u. Bergman F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 181, 3, 335, 1936. — Zipf K., Windschus W A., Kokoschka F. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 185, 113, 1937. — Zinskind F., Syardema H., Berjel N. A. Science, 104, 462, 1946.

ДЕЙСТВИЕ ТРИМЕТИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Е. И. Малыгина

Кафедра фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института

Триметин (3, 5, 5-триметилоксазолидин -2,4- дион, заграничное название тридион или триметадион) — новый препарат, синтезированный ВНИХФИ, нашел применение в качестве противосудорожного средства.



Фармакология триметина изучена мало. Все внимание исследователей, изучавших триметин (тридион), было в основном сосредоточено на противосудорожном действии. Известно также, что триметин обладает слабым аналгезирующим действием, которое было открыто Шпильмэн (1944) при сравнительном изучении некоторых производных оксазолидин-2,4-диона. Это свойство не является выраженным, мало изучено и не нашло клинического применения.

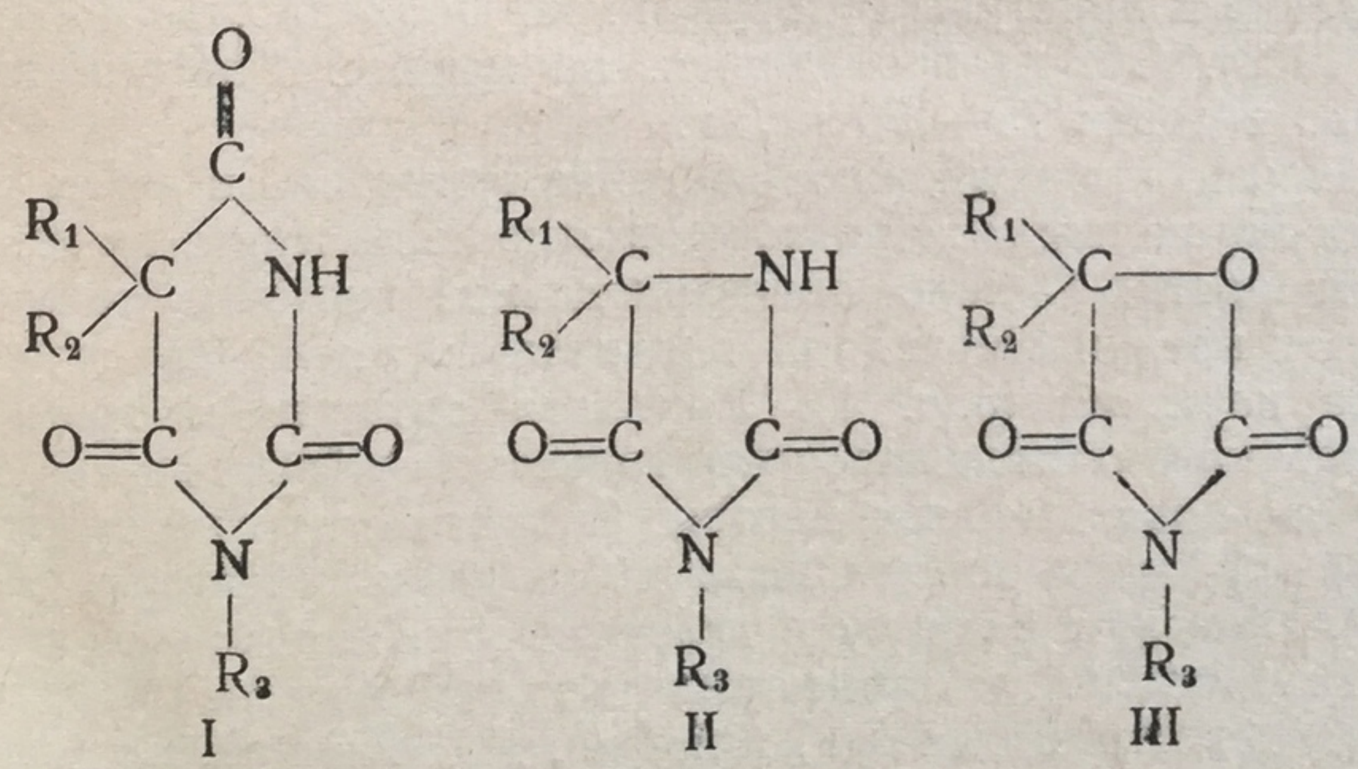
Противосудорожное действие тридиона характеризуется высокой эффективностью против коразоловых судорог и почти полным отсутствием действия на судороги от других фармакологических веществ: пикротоксина, кокаина, прокаина, стрихнина (Эверетт и Ричардс, 1944). По наблюдениям Гудмэн и Мануэл (1945), тридион в дозе 500 мг/кг полностью защищает животных (мышей, кошек, кроликов, обезьян) от судорожного действия коразола при этом действие тридиона продолжается до 48 часов.

При испытании действия тридиона на электросудороги получены различные данные. Повышение электросудорожного порога наблюдали в опытах на мышах Эверетт и Ричардс (1944). Однако Томэн, Ловэ и Гудмэн (1947), испытывая тридион на больных, подвергнутых электрошоковой терапии, не отметили изменения порога и характера электросудорожного припадка. Отсутствие действия тридиона на электросудороги подтверждается и другими исследователями (Гудмэн и Мануэл, 1945; Вудбари, 1952; и др.). От других производных оксазолидин-2,4-диона тридион отличается тем, что не обладает снотворным действием, которое в заметной степени присуще этим веществам (Эрленмейер, 1938; Лутон и сотрудники, 1941). Выраженное противосудорожное действие тридиона позволило использовать его для лечения некоторых судорожных заболеваний.

Перлстейн и Андельман (1946), Перлстейн (1946) длительное время (до 8 месяцев) изучали действие тридиона на больных эпилепсией с большими и малыми припадками, спастической и атетоидной формами мозгового паралича, столбняком, паркинсонизмом, хореей и др. При этом наилучший лечебный эффект был получен при малых эпилептических припадках. Менее ценным оказался этот препарат для больных с мозговыми параличами (атетоидная форма). При больших эпилептических припадках, паркинсонизме, столбняке и хорее лечебного действия тридиона или вовсе не отмечалось, или отмечалось незначительно. Авторы считают, что заболевания, связанные с органическими поражениями пирамидного тракта, менее всего поддаются действию тридиона.

Большой опыт клинического применения триметина (тридиона) в СССР и за рубежом подтвердил хорошие результаты при малых эпилептических припадках (Леннокс, 1940, 1945, 1947; М. Я. Серейский, 1952; А. Ф. Мельникова, 1954; и др.).

По химической структуре производные оксазолидин-2,4-диона (*III*), в том числе и триметин, сходны с производными барбитуровой кислоты (*I*) и гидантоина (*II*), в частности с люминалом и дифенином.



Благодаря общности строения некоторые представители этих соединений обладают общими фармакологическими свойствами, например противосудорожным действием.

Производные барбитуровой кислоты и гидантоина оказывают заметное действие на подкорковые центры, изменяя функции различных внутренних органов (мочеотделение, секрецию желудочно-кишечного тракта, вестибулярные рефлексы). Так, угнетающее действие производных барбитуровой кислоты на диурез при водной нагрузке и безусловнорефлекторное сокоотделение кишечного тракта проявляются уже в дозах, при которых еще незаметно их снотворного действия (В. В. Савич, 1935). Вещества, возбуждающие стволовую часть мозга (коразол, камфора, пикротоксин), способны снимать антидиуретическое действие и угнетение кишечной секреции, вызванные барбитуратами (В. В. Савич и Н. П. Говоров, 1934; Л. Г. Меркулов, 1934). Производное гидантоина дифенин, так же как и барбитураты, угнетает водный диурез, желудочную и кишечную секреции. При этом вызванное дифенином угнетение снимается коразолом.

Предполагают, что триметин, так же как барбитураты и производные гидантоина, действует на подкорковую область. Однако такое предположение до сих пор не имело прямых экспериментальных подтверждений. Влияние триметина на функции внутренних органов до настоящего времени не изучалось.

В нашу задачу входило изучение влияния триметина на разные функции коры и подкорки, а также на внутрицентральную передачу импульсов с пирамидных путей на мотонейроны спинного мозга и с афферентных путей на те же мотонейроны. Мы стремились провести сравнительное изучение фармакологических свойств триметина с представителями группы барбитуровой кислоты — люминалом и группы гидантоина — дифенином.

Действие триметина на двигательные зоны подкорковых образований изучалось методом коразоловых судорог. Коразол оказывает прямое стимулирующее действие на подкорковые образования, в том числе и на двигательную зону, вызывая общее двигательное возбуждение и приступы судорог (Г. И. Цобкалло, 1951; В. В. Закусов, 1948). Опыты проводились на мышах. Коразол вводился подкожно в дозах 75—100 мг/кг.

Оказалось, что подкожное введение триметина в дозах от 40 до 300 мг/кг нормальным животным заметно не изменяет их двигательной активности. Однако предварительное введение триметина в этих дозах предупреждает или значительно уменьшает судорожное действие коразола (рис. 1). Учитывая антагонизм триметина и коразола, можно полагать, что триметин избирательно угнетает подкорковые двигательные центры. Сравнение противосудорожного действия триметина с люминалом (40 мг/кг) и дифенином (40 мг/кг) выявило заметную разницу в действии этих препаратов (табл. 1). Противосудорожное действие триметина проявляется без изменения общего поведения животных, люминал вызывает резкое угнетение,

дифенин не снимает коразоловые судороги, а в больших дозах сам может вызывать их.

Эти данные о триметине совпадают с исследованиями зарубежных авторов о тридионе.

Для суждения о действии триметина на рефлекторную регуляцию секреторного процесса желудочно-кишечного тракта был использован метод каломельной гиперсекреции кишечного сока по В. В. Савичу и рефлекторное отделение желудочного сока при мнимом кормлении.

При местном воздействии каломеля на слизистую оболочку изолированной по Тири-Велла кишечной петли обнаруживается гиперсекреция кишечного сока, являющаяся по своему механизму рефлекторной реакцией желез слизистой оболочки кишки на химическое раздражение (В. В. Савич, 1904, 1936). Установлено, что рефлекторная дуга этого рефлекса замыкается в стволовой части мозга, а эфферентный путь его проходит по парасимпатическим нервам (В. В. Савич, 1922). Постоянным регулирующим центром каломельной гиперсекреции являются подкорковые образования. Поэтому она является показателем функционального состояния подкорковых центров и может быть использована для характеристики действия вещества на эти центры (В. В. Савич, 1934).

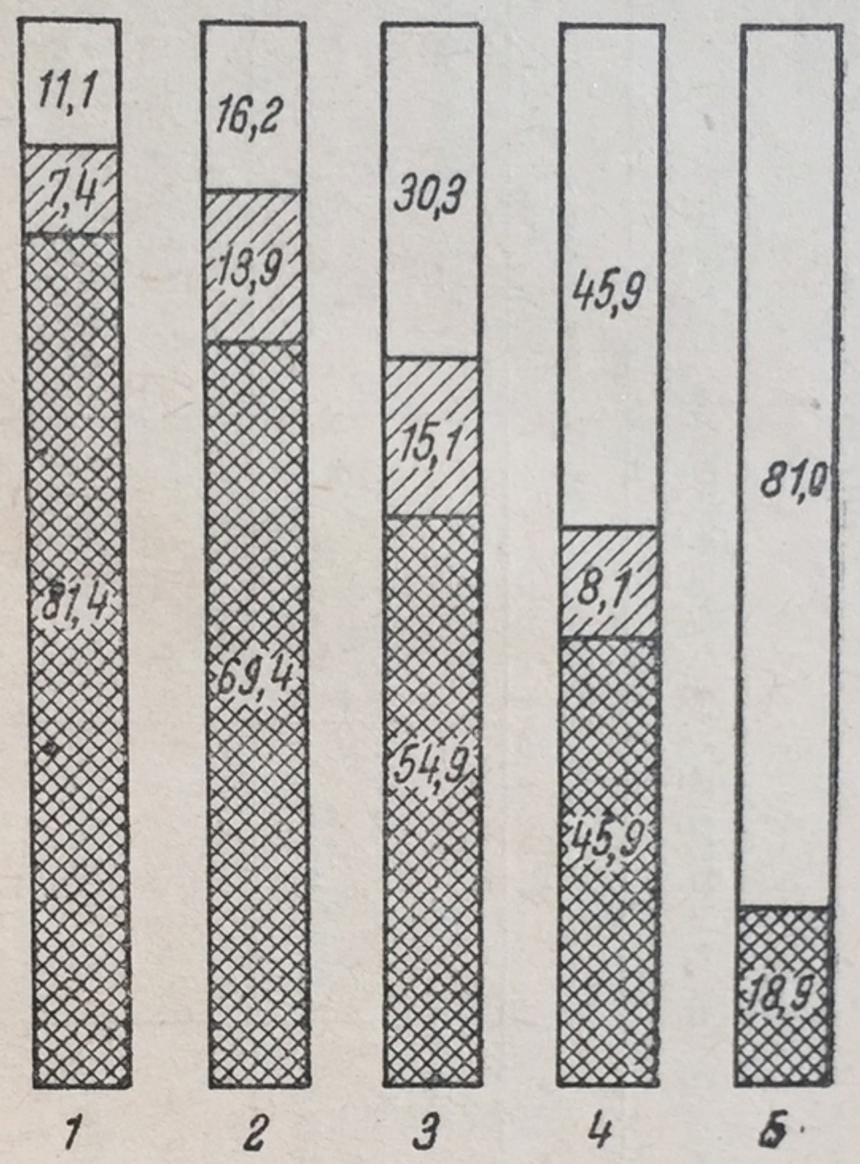


Рис. 1. Уменьшение коразоловых судорог при увеличении доз триметина (в %).

Белые столбики — количество мышей без судорог; косая штриховка — только с клоническим компонентом судорог; двойная штриховка — с клоническими и тоническими судорогами. *1—5* — группы мышей, которым введен коразол (75—100 мг/кг), кроме того, мышам *2, 3, 4* и *5* групп вводился триметин соответственно в дозах 40, 100, 200 и 300 мг/кг.

Опыты проводились на собаке с изолированной по Тири-Велла кишечной петлей. Через фистулу дистального конца отрезка кишки каждый час в течение 3 часов собирался кишечный сок. Вначале наблюдали за нормальным отделением кишечного сока; колебания между отдельными порциями не превышали 3%. После орошения слизистой отрезка каломелем отмечалась сильнейшая гиперсекреция (до 651%).

Вещества с выраженной подкорковой активностью (люминал и дифенин) угнетают каломельную гиперсекрецию у собаки.

Исследования показали, что триметин действует так же, по силе действия приближаясь к дифенину и несколько отставая от люминала (рис. 2). Торможение гиперсекреции при введении триметина в первый час после орошения было выражено более, чем во второй. С увеличением дозы триметина тормозящее действие

Таблица 1

Влияние триметина, дифенина и люминала на коразоловые судороги

Учитываемые показатели	Контроль (коразол, 75—100 мг/кг)	Коразол (75—100 мг/кг) в сочетании с:						
		триметином				дифенином		люминалом
		40 мг/кг	100 мг/кг	200 мг/кг	300 мг/кг	40 мг/кг	100 мг/кг	40 мг/кг
Общее количество мышей	81 (100%)	43 (100%)	33 (100%)	37 (100%)	37 (100%)	21 (100%)	18 (100%)	20 (100%)
Из них имели полные припадки	66 (81,4%)	30 (69,7%)	18 (54,5%)	17 (45,9%)	7 (18,9%)	19 (90,4%)	18 (100%)	Все мыши спали; на коразол не реагировали
Имели повторные припадки	33 (40,7%)	17 (39,5%)	5 (15,1%)	3 (8,1%)	1 (2,6%)	14 (66,6%)	11 (60,1%)	
Имели только клонический компонент	6 (7,4%)	6 (13,9%)	5 (15,1%)	3 (8,1%)	—	2 (9,1%)	—	
Не имели судорог	9 (11,1%)	7 (16,2%)	10 (30,3%)	17 (45,9%)	30 (81,0%)	—	—	
Погибли	21 (25,9%)	18 (41,8%)	6 (18,1%)	—	—	11 (52,3%)	13 (72,2%)	
Среднее время до начала припадков	4 минуты 10 секунд	3 минуты 26 секунд	6 минут 10 секунд	6 минут 7 секунд	6 минут 34 секунды	2 минуты 23 секунды	2 минуты 23 секунды	
Среднее время между припадками	4 минуты 4 секунды	7 минут 33 секунды	8 минут	11 минут	14 минут	4 минуты 32 секунды	4 минуты 2 секунды	

усиливалось. Так, при введении 5 мг/кг триметина величина каломельной гиперсекреции в первый час после орошения уменьшалась в 1,5 раза, при введении 20 мг/кг — в 2,02 раза, при введении 40 мг/кг — в 2,6 раза (табл. 2).

Влияние триметина на рефлекторное отделение желудочного сока изучалось на эзофаготомированной собаке. Работами И. П. Павлова и его последователей установлено, что секреция желудочного сока при мнимом кормлении эзофаготомированных животных и людей является по своему механизму сложнорефлекторной реакцией и показателем функционального состояния пищевого центра. Поэтому этот тест использовался для характеристики действия триметина на пищевой центр.

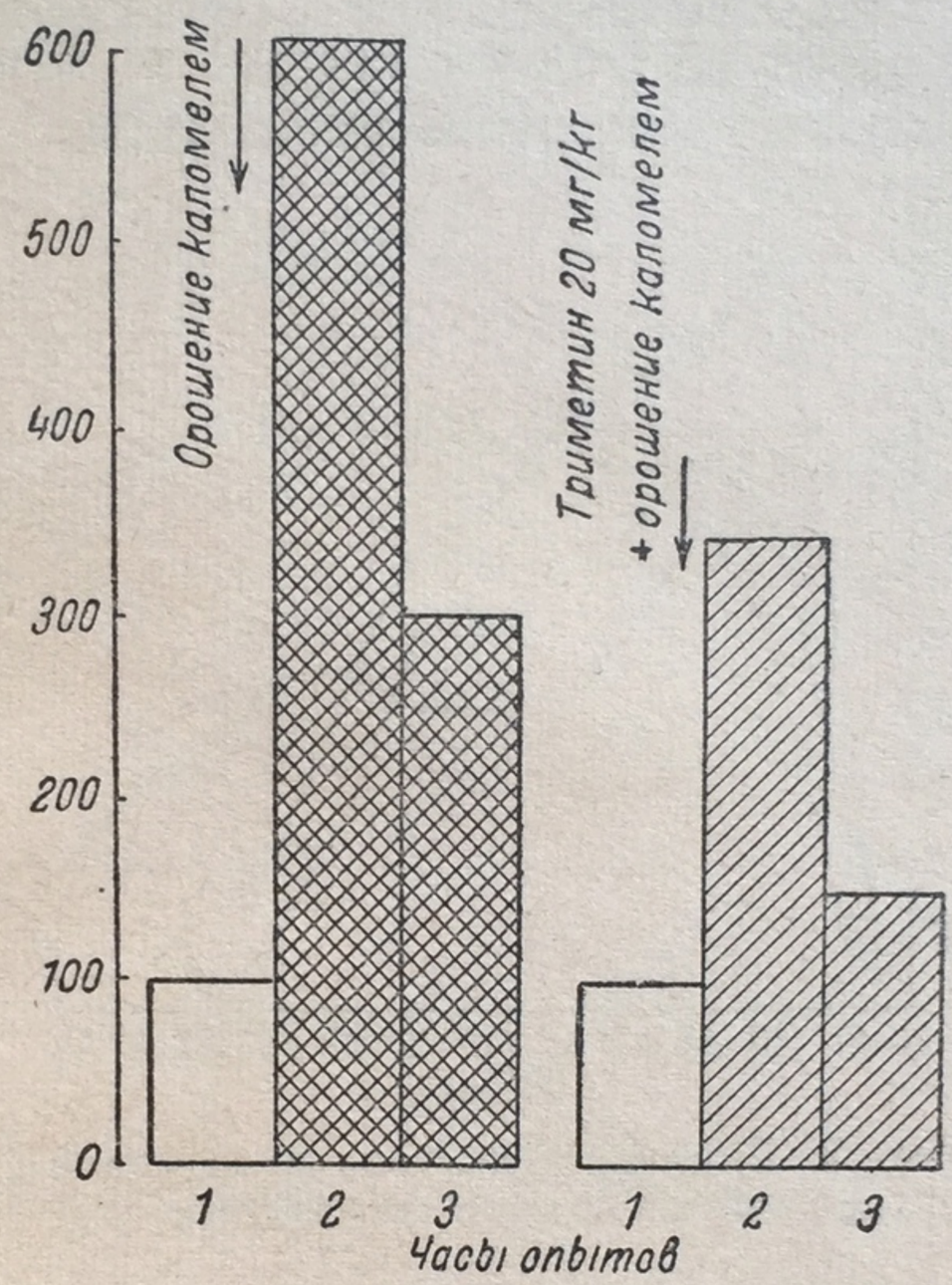


Рис. 2. Влияние триметина на каломельную гиперсекрецию.

Белые столбики — количество кишечного сока на механическое раздражение дренажной трубкой; двойная штриховка — на орошение каломельной болтушкой (среднее из 8 опытов); косая штриховка — то же после предварительного введения триметина в дозе 20 мг/кг (среднее из 3 опытов).

Мнимое кормление проводилось мясным фаршем в течение 1 минуты. Отделяющийся желудочный сок собирался в течение 2 часов через каждые 10 минут. Латентный период составлял в среднем 5 минут. Кривая желудочного сокоотделения нарастала в первые 20 минут и к концу второго часа приближалась к нулю. Количество собранного за 2 часа желудочного сока в среднем составляло 143,9 мл.

Триметин испытывался в дозах 5 и 20 мг/кг, вводился внутривенно за 15 минут до начала мнимого кормления. Во всех случаях наблюдалось увеличение латентного периода до 6—8 минут и уменьшение количества отделяемого желудочного сока до 73,5—105,2 мл. В большинстве опытов желудочная секреция прекращалась раньше, чем в контрольных опытах.

Сравнительные наблюдения, проведенные с дифенином, действующим угнетающе на желудочную секрецию (И. С. Заводская и М. П. Семенова, 1952), показали, что триметин лишь немного отстает от его активности (рис. 3). Угнетающее действие триметина на секреторные рефлексы желудочно-кишечного тракта, видимо, обязано действию на подкорку, так как рефлекторные дуги изученных рефлексов замыкаются в стволовой части мозга. Это предположение

было проверено сравнительным анализом действия на желудочно-кишечную секрецию триметина и коразола. Коразол, по В. В. Савичу (1934), оказывает стимулирующее действие на стволовые центры, регулирующие секреторные процессы. Это действие проявляется только при угнетенных центрах и выражается в восстановлении угнетенного секреторного процесса или в предупреждении последующего угнетения. При нормальном состоянии этих центров коразол величину секреции не изменяет. В проведенных опытах обычное уменьшение рефлекторной желудочно-кишечной секреции под действием триметина не проявлялось, если перед введением триметина животным вводился коразол (в дозе 0,1 г на собаку).

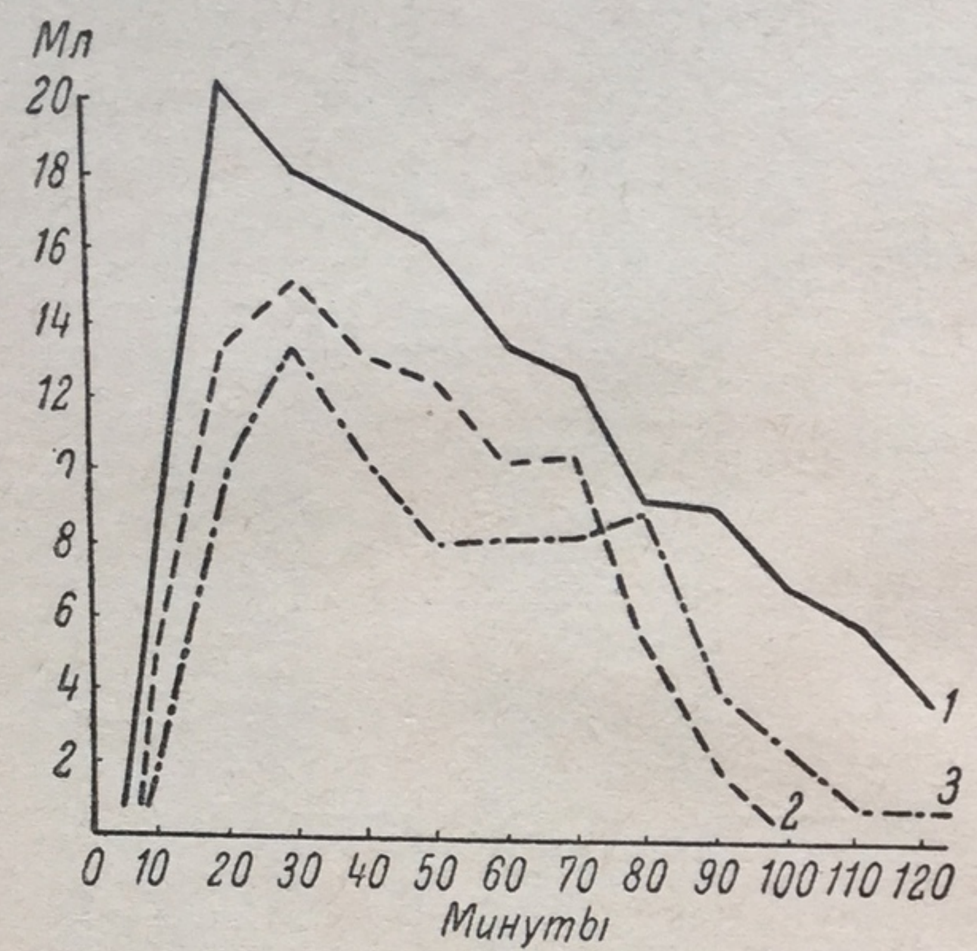


Рис. 3. Влияние триметина и дифенина на рефлекторную фазу желудочной секреции.

1 — отделение желудочного сока в контроле (среднее из 17 опытов); *2* — отделение желудочного сока после введения 20 мг/кг триметина (среднее из 4 опытов); *3* — отделение желудочного сока после введения 20 мг/кг дифенина.

Сравнительное изучение действия триметина, дифенина и люминала на величину желудочно-кишечной секреции показало, что угнетающее действие триметина на подкорковые центры выражено, примерно, в той же степени, что и у дифенина, но слабее, чем у люминала, который одновременно вызывает угнетение общего поведения животного.

Далее было изучено действие триметина на водный диурез. Пик (1926, 1928, 1937), Бонсманн (1930), В. В. Савич (1935) показали, что различные вещества, действующие на стволовую часть мозга, вызывают заметное изменение диуреза. Хотя до сих пор механизм такого действия точно не известен, водный диурез, наряду с другими показателями функционального состояния подкорковых центров, широко используется для выяснения действия фармакологических веществ на стволовую часть мозга.

Влияние триметина на диурез изучалось на собаке с фистулой мочеточников на фоне водной нагрузки. Результаты опытов, приведенные в табл. 3, показали, что триметин в дозе 20 мг/кг и выше угнетает диурез при водной нагрузке. В контрольных опытах за 4 часа в среднем выделялось 88% водной нагрузки, а после введения триметина в дозе 40 мг/кг — 59,1%. При этом кривая диуреза по своему характеру менялась мало, но шла на более низком уровне по сравнению с контролем (рис. 4). Антидиуретическое действие триметина, однако, проявляется менее четко, чем влияние на желудочно-кишечную секрецию, и слабее дифенина и люминала.

Таблица 2

Средние показатели изменения каломельной гиперсекреции под влиянием триметина, дифенина и люминала

(в %)

Вещество	Доза (мг/кг)	Количество опытов	Секреция кишечного сока: на механическое раздражение в течение 1 часа	Секреция кишечного сока: после орошения каломелем в течение 1-го часа	Секреция кишечного сока: после орошения каломелем в течение 2-го часа	Отношение величины каломельной гиперсекреции до введения вещества к величине ее после введения в течение 1-го часа	Отношение величины каломельной гиперсекреции до введения вещества к величине ее после введения в течение 2-го часа
Триметин	5	14/4	100	325,4/204,6	160,3/154,7	1,5	1,03
Триметин	20	8/3	100	651,2/322,2	286,4/155,5	2,02	1,8
Триметин	40	8/3	100	535,5/201	239,7/158,3	2,6	1,5
Дифенин	20	13/3	100	562,3/250,6	267,6/171,1	2,02	1,5
Люминал	20	5/2	100	403/122,5	316,6/125	3,2	2,5
Триметин (при подкожном введении)	20	8/3	100	190/104	139/102	1,8	1,36

Примечание. В числителях обозначено количество опытов и величина секреции кишечного сока до введения испытуемого вещества, в знаменателях — после введения испытуемого вещества.

Таблица 3

Средние показатели изменения диуреза под влиянием триметина, дифенина и люминала, выраженные в процентах по отношению к водной нагрузке

Вещество	Доза (мг/кг)	Количество опытов	М — средняя арифметическая	Средняя ошибка М	Квадратическое отклонение	Т — достоверность уменьшения диуреза
Контроль	—	35	88	± 2	± 11,8	—
Триметин	5	5	82,4	± 4,3	± 9,6	1,19
Триметин	20	6	68,4	± 4,6	± 13,1	3,9
Триметин	40	4	59,1	± 1,8	∓ 3,7	11,1
Дифенин	20	3	60,8	± 2,4	± 4,2	8,7
Люминал	20	3	55,8	± 1,9	± 3,5	11,8

Как и в отношении других показателей функционального состояния подкорки, в отношении мочеотделения триметин оказался

антагонистом коразола. После подкожного введения коразола в дозе 100 мг за 15 минут до водной нагрузки отмечалось незначительное повышение диуреза (в пределах среднего квадратического отклонения контрольных опытов). Введение коразола в той же дозе и вслед за ним через 15 минут триметина в дозе 40 мг/кг внутривенно не изменяло диуреза. Последующее контрольное введение одного триметина вызвало обычное снижение диуреза.

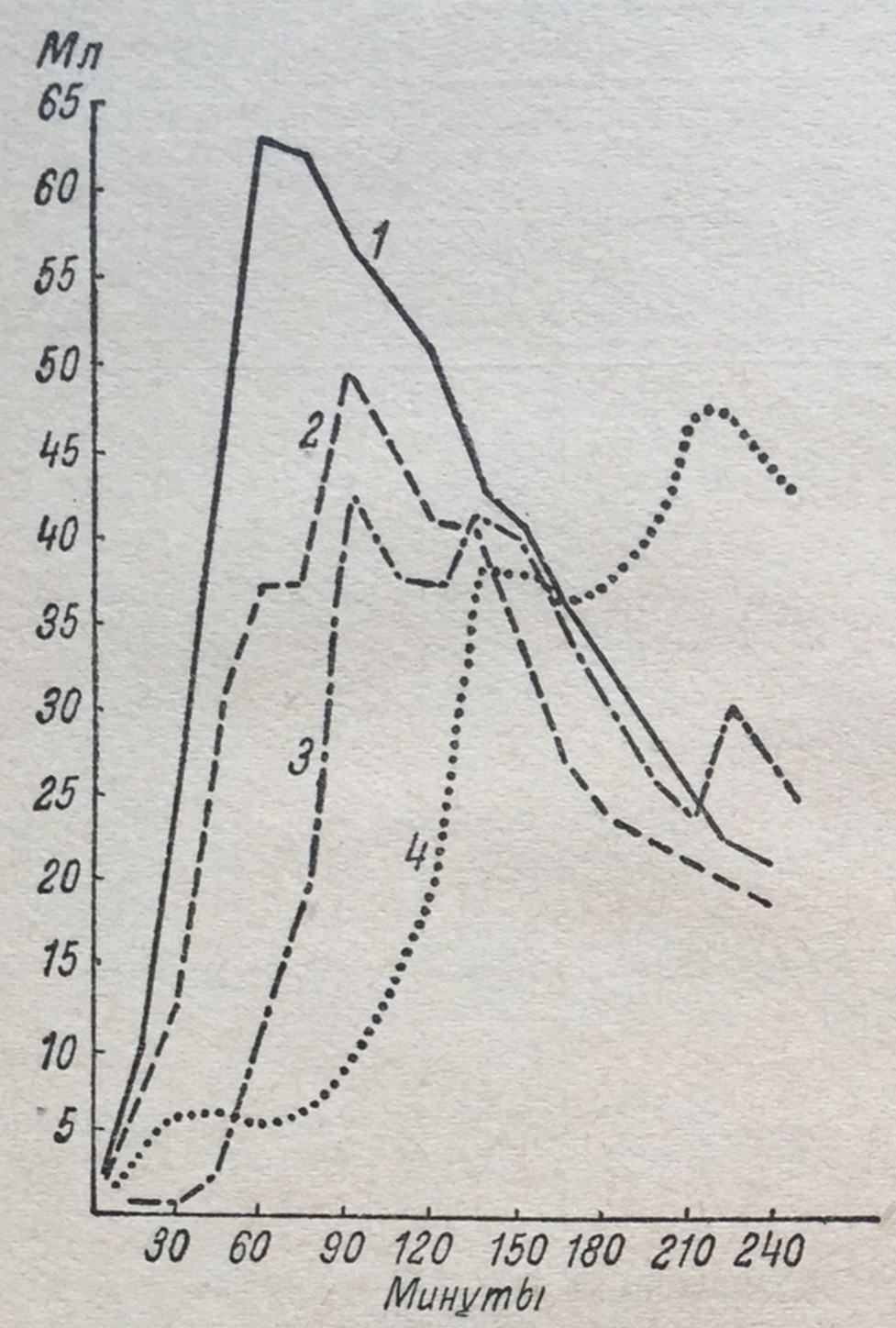


Рис. 4. Влияние триметина, дифенина и люминала на водный диурез.

1 — водный диурез после водной нагрузки (среднее из 35 опытов); *2* — водный диурез после внутривенного введения 20 мг/кг триметина (средние данные из 6 опытов); *3* — водный диурез после внутривенного введения 20 мг/кг дифенина (среднее из 3 опытов); *4* — водный диурез после внутривенного введения 20 мг/кг люминала (среднее из 3 опытов).

Действие триметина в подкорковой области распространяется также и на центры вестибулярных рефлексов.

Исследования проводились на интактных кроликах, фиксируемых спиной кверху на операционном столике, который закреплялся на кресле Барани так, чтобы голова кролика находилась в центре кресла (во избежание действия центробежной силы). Кресло вращалось 10 раз со скоростью 1 оборот за 2 секунды. В течение одного опыта кролик вращался 6 раз поочередно вправо и влево с перерывами между отдельными вращениями в 10 минут. При этом раздражались горизонтальные полукружные каналы. У всех кроликов отмечали послевращательный нистагм глаз, быстрым компонентом, направленным вправо после вращения кресла влево, и нистагм влево после вращения кресла вправо Продолжительность послевращательного нистагма отмечалась по секундомеру с точностью до 0,2 секунды. Контрольные опыты для каждого кролика проводились в течение нескольких дней. При этом продолжительность послевращательного нистагма вправо составляла в среднем 6,9 секунды, влево —7,6 секунды.

Триметин испытывался в дозах 20 и 40 мг/кг и вводился в краевую вену уха кролика за 10 минут до первого вращения. Результаты опытов показывают, что после введения триметина наблюдается укорочение времени послевращательного нистагма глаз в среднем до 5,1 секунды вправо и до 5,8 секунды влево (табл. 4).

Таблица 4

Влияние триметина и дифенина на послевращательный нистагм глаз
(в секундах)

Вещество	Доза (мг/кг)	Количество наблюдений нистагма		М — средняя арифметическая		Средняя квадратического отклонения		Средняя ошибка М		Т — достоверность укорочения нистагма	
		вправо	влево	вправо	влево	вправо	влево	вправо	влево	вправо	влево
Контроль	—	132	130	6,9	7,6	1,1	1,5	0,09	0,13	—	—
Триметин	20	21	21	5,3	5,8	0,85	0,82	0,18	0,17	8	8,5
Триметин	40	42	42	5,4	5,3	0,9	1,19	0,14	0,18	11,2	9,5
Дифенин	20	24	24	5	5,6	1,04	1,06	0,21	0,21	8,5	8,3

Примечание. Результаты достоверны при Т, равном 3 и выше.

Для сравнения действия триметина на послевращательный нистагм глаз проведены опыты с введением ранее испытанного дифенина в дозе 20 мг/кг, который, подобно триметину, вызывал укорочение времени послевращательного нистагма глаз после вращения как вправо, так и влево. Степень укорочения послевращательного нистагма глаз была примерно такой же, как при действии триметина в той же дозе.

Есть основание предполагать, что механизм действия триметина на вестибулярные рефлексы сходен с механизмом действия дифенина, т. е. наступает угнетение передачи импульсов на коннекторном участке вестибулярно-рефлекторной дуги. Подтверждением этого служит сходство в действии дифенина и триметина на центры стволовой части мозга, регулирующие другие физиологические функции организма (каломельную гиперсекрецию, желудочную секрецию, диурез).

Далее изучалось сравнительное действие триметина, дифенина и люминала на периодическую деятельность «голодного» желудка собаки,

Известно, что стволовая часть мозга оказывает регулирующее влияние на моторную деятельность желудочно-кишечного тракта. В связи с выраженной подкорковой активностью триметина можно было ожидать изменения и периодической деятельности желудочно-кишечного тракта. Однако оказалось, что триметин в испытанных дозах (от 5 до 100 мг/кг) не изменяет периодической деятельности «голодного» желудка (рис. 5). Не изменялась периодическая деятельность и под влиянием дифенина в дозе 20 мг/кг (рис. 6). В отличие от триметина и дифенина, люминал в дозах 10 и 20 мг/кг угнетает периодическую деятельность желудка у голодной собаки (рис. 7).

Относительно различий в действии триметина, дифенина и люминала на периодическую деятельность «голодного» желудка

сделать определенного заключения нельзя. Можно предполагать, что центр периодической деятельности локализован в прилежащих к коре областях стволовой части мозга, и в соответствии с этим думать, что триметин и дифенин действуют в основном на центры стволовой части, лежащие ближе к основанию мозга, тогда как

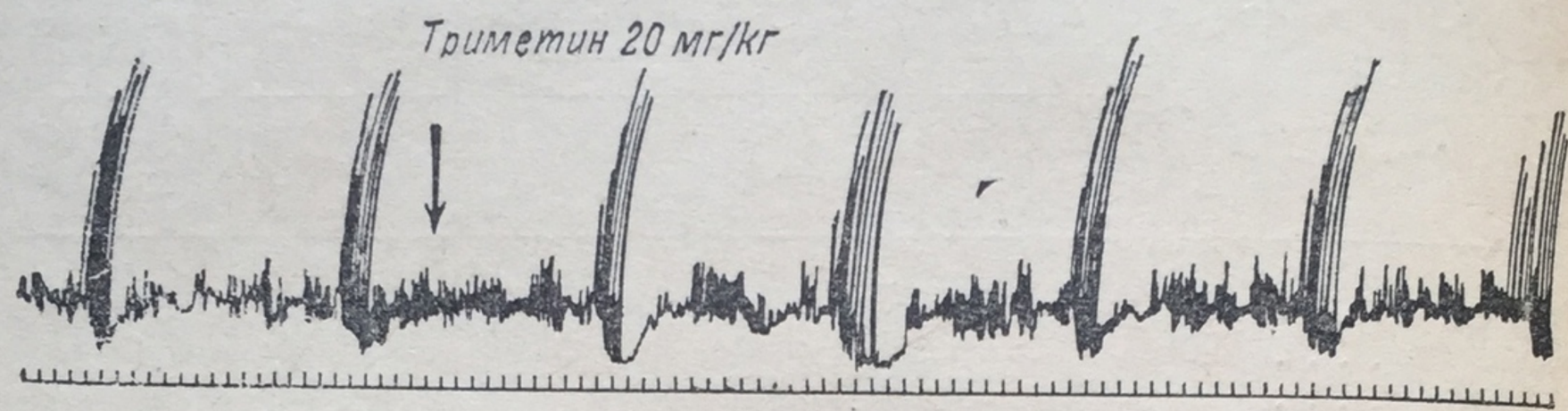


Рис. 5 Периодическая деятельность желудка голодной собаки после введения 20 мг/кг триметина. Отметка времени 5 минут.

Рис. 6. Периодическая деятельность желудка голодной собаки после введения 20 мг/кг дифенина. Отметка времени 5 минут.

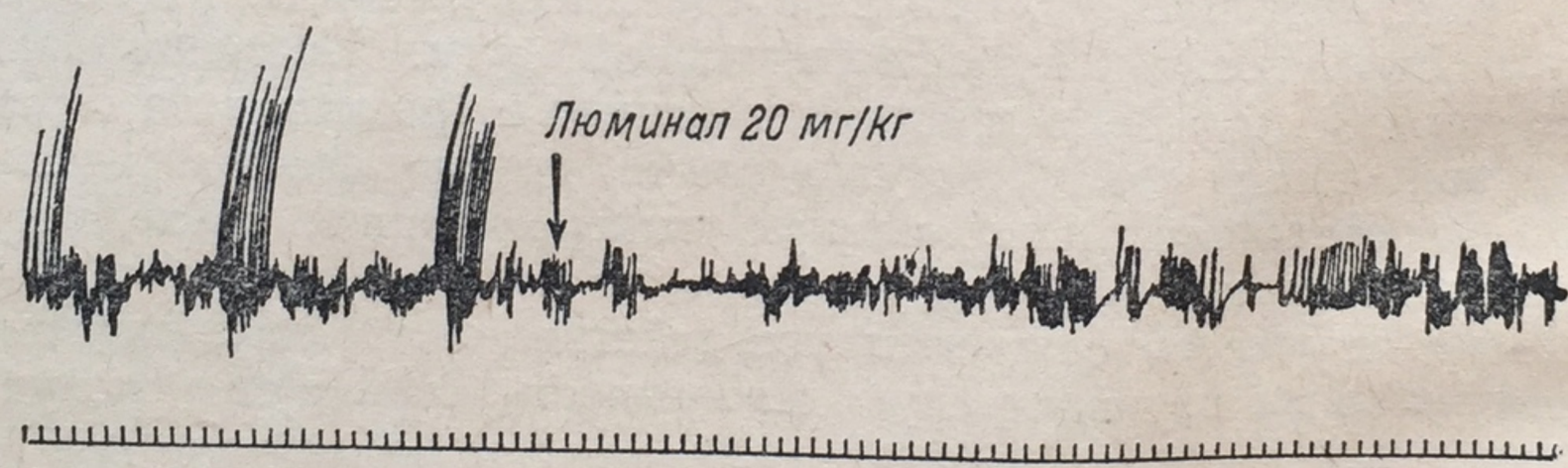


Рис. 7 Периодическая деятельность желудка голодной собаки после введения 20 мг/кг люминала. Отметка времени 5 минут.

действие люминала захватывает и вышележащие отделы. Однако можно допустить, что периодическая деятельность по своему характеру является наиболее устойчивой функцией по отношению к фармакологическим воздействиям и прекращается лишь при разлитом и глубоком угнетении центров головного мозга.

Для выяснения действия триметина на функции коры головного мозга применялся классический павловский метод условного пищевого слюноотделительного рефлекса. Опыты проводились на собаке, по типологическим особенностям нервной деятельности относившейся к сильному уравновешенному типу. Условный пи-

щевой слюноотделительный рефлекс был выработан на звонок среднего тона, продолжительностью 30 секунд. Безусловным раздражителем служил сухарный порошок, смоченный молоком. Слюна, выделяющаяся из околоушной слюнной железы в ответ на условное и безусловное раздражение, собиралась в пробирку, подвешенную к слюнотоку, и измерялась микропипеткой.

О силе процесса возбуждения в коре головного мозга судили по величине условного рефлекса, определяемого количеством слюны за 30 секунд изолированного применения условного раздражителя. Принимая во внимание, что деятельность коры головного мозга находится в тесной взаимосвязи с подкорковыми центрами и величина условного рефлекса может зависеть от физиологического состояния этих центров, определялась также величина безусловного слюноотделительного рефлекса. Триметин испытывался в дозах 5, 20 и 40 мг/кг и вводился подкожно за 30 минут до начала опыта.

Оказалось, что триметин обладает весьма низкой активностью к функциям коры головного мозга. Только после введения в дозе 40 мг/кг отмечалось некоторое уменьшение условного слюноотделительного рефлекса. После введения триметина в дозе 20 мг/кг только в 2 опытах из 4 условный рефлекс несколько уменьшился. Однако наблюдалось также уменьшение и безусловного слюноотделительного рефлекса. В связи с этим уменьшение условного рефлекса после введения триметина нельзя отнести за счет его действия на кору головного мозга.

О действии триметина на процесс торможения в коре головного мозга мы судили по скорости угасания условного рефлекса. Установлено, что триметин в дозе 20 мг/кг не изменяет скорости угасания условного рефлекса. На основании этого мы полагаем, что триметин в примененной дозе не влияет на процесс торможения в коре головного мозга. Вероятнее всего, что триметин, в примененных нами дозах, не распространял своего действия на кору головного мозга, а угнетал пищевой центр в подкорковой области.

Для выяснения действия триметина на внутрицентральную передачу импульсов измерялось время скрытого периода флексорного рефлекса задней конечности кролика при раздражении кожи стопы той же конечности, а также измерялось время двигательной реакции конечности кролика при раздражении двигательной зоны коры головного мозга по методу В. В. Закусова (1937).

Считается, что изменение скрытого периода сгибательного рефлекса задней конечности кролика при раздражении кожи стопы той же конечности зависит от действия испытуемых веществ на передачу импульсов в спинном мозгу, а изменение скрытого периода двигательной реакции задней конечности при раздражении двигательной зоны коры головного мозга зависит от действия испытуемых веществ на передачу импульсов с пирамидных клеток двигательной зоны коры головного мозга к спинномозговым нейронам.

Оказалось, что триметин в дозах от 5 до 100 мг/кг не изменял времени скрытого периода сгибательного рефлекса при раздражении электрическим током кожи стопы задней конечности кролика, что говорит за отсутствие его влияния на моторные функции спинного мозга. Не изменялся и скрытый период двигательной реакции при раздражении электрическим током двигательной зоны коры головного мозга. Дифенин также не изменял времени скрытого периода сгибательного рефлекса задней конечности кролика при раздражении кожи стопы, но замедлял передачу импульсов с пирамидных путей при раздражении двигательной зоны коры головного мозга. Люминал же во всех опытах замедлял или прекращал передачу импульсов как через спинной мозг, так и с двигательной зоны коры головного мозга. Результаты этих опытов совпадают с полученными ранее И. С. Заводской (1951) данными опытов с применением люминала и дифенина.

В итоге можно полагать, что триметин в испытанных дозах не изменяет внутрицентральную передачу импульсов и с нисходящих пирамидных путей и с афферентных волокон, чем отличается от ранее изученных дифенина, удлиняющего передачу импульсов с пирамидных путей, и люминала, удлиняющего передачу импульсов и с пирамидных и с афферентных путей.

Итак, ранее было известно, что триметин обладает аналгезирующим и выраженным противосудорожным действием. Нашими же исследованиями установлено, что угнетающее центральное действие триметина не ограничивается только этими свойствами, а распространяется на ряд иных функций (рефлекторную фазу желудочной секреции, рефлекторную кишечную секрецию, безусловное слюноотделение, вестибулярные рефлексы). Вместе с тем нами установлено, что действие триметина направлено преимущественно на подкорковую область головного мозга и при применении терапевтических доз не распространяется на кору головного мозга и на спинной мозг.

Эти свойства триметина должны быть учтены клиницистами, что может привести к более широкому его практическому применению.

ЛИТЕРАТУРА

Заводская И. С. Дисс., Л., 1951. — Заводская И. С. и Семенова М. П. Фармакол. и токсикол., т. 15, в. 4, 32, 1952. — Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, т. 23, 276, 1937. — Закусов В. В. Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы, Л., 1948. — Мельникова А. Ф. Учение И. П. Павлова в лечебной практике психоневрологической больницы, М., 1954. — Меркулов Л. Г. Бюлл. ИЭМ, в. 8—9, Л., 1934. — Савич В. В. Дисс. СПб, 1904. — Савич В. В. Сб. научн. трудов в честь 50-летия научно-врач. деятельности проф. А. А. Нечаева, Л., 1922. — Савич В. В. Физиол. журн. СССР, т. 17, в. 3, 433, 1934. — Савич В. В. и Говоров Н. П. Бюлл. ИЭМ, в. 8—9, 1934, — Савич В. В. Физиол. журн. СССР, т. 19, в. 1, 297, 1935. — Савич В. В. Арх. биол. наук, т. 42, в. 1—2, 181, 1936, — Серейский М. Я. Журн. нейропатол.

и психиатр., в. 12, 21, 1952. — Цобкалло Г. И. Физиол. журн. СССР, т. 37, в. 4, 487, 1951. — Bonsmann H. R. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 156, 160, 1930. Erlenmeyer H. Helv. Chim. Acta, 21, 1013, 1938. — Everett G. M. a. Richards R. K. Pharm. u. exp. Therap., 81, 402, 1944. — Gudman L. S. a. Manuel C. Feder. Proc. 4, 119, 1945. — Lennox W. G. JAMA, 114, 1347, 1940. — Lennox W. G. JAMA, 129, 1069, 1945. — Lennox W. G. JAMA, 134, 138, 1947. — Luton F. H., Blalock K., Baxter I. H. a. Staughton R. V. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 47, 245, 1941. — Perlstein M. A. Arch. Neurol. a. Psychiatr., 55, 164, 1946. — Perlstein M. A. a. Andelman M. B. J. Pediatr., 29, 20, 1946. — Pick E. P. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 115, 318, 1926. — Pick E. P. Dtsch. Ztschr. Nervenh., 106, 238, 1928. — Pick E. P. Klin. Wschr., 43, 1481, 1937. — Spielman M. A. J. Am. Chem. Soc., 66, 7, 1244, 1944. — Toman J. E. P., Loewe S. a. Goodman L. S. Arch. Neurol. Psychiatr. 58, 312, 1947. — Woodbury D. M. Pharmacol a. Exp. Therap., 105, 1, 1952.

ВЛИЯНИЕ ТРИАКАНТИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

М. А. Игнатьева

Кафедра фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института

Триакантин, новый отечественный алкалоид, открыт М. В. Царевым в 1947 г. в листьях растения гледичия, gleditschia triacanta, а А. С. Беликовым и А. И. Баньковским установлен его состав — $C_8H_{10}N_4$. Он кристаллизуется в виде белых кристаллов. Температура плавления 227°. Фармакологическое испытание хлоргидрата триакантина А. Д. Туровой и В. В. Бережинской (ВИЛАР) показало, что он обладает гипотензивным действием. Нашими же опытами установлено не только гипотензивное, но и спазмолитическое действие. Однако наиболее интересным оказалось его воздействие на центральную нервную систему.

При изучении общей картины действия триакантина нами было отмечено резкое двигательное возбуждение животных и учащение дыхания. Это заставило нас провести более углубленное изучение влияния на различные отделы центральной нервной системы. В связи же с тем, что триакантин, подобно веществам ксантинового ряда, вызывает мышечное окоченение у лягушки вида Rana temporaria и подобно этим соединениям содержит в молекуле значительное количество азота, мы сочли целесообразным провести исследование его влияния на центральную нервную систему в сравнении с кофеином.

При изучении действия триакантина на центральную нервную систему показателем служило его влияние на спинномозговые рефлексы, на дыхательный и сосудодвигательный центры, на каломельную гиперсекрецию кишечника, на периодическую деятельность пустого желудка, на диурез животных, а также его пробуждающее действие и влияние на условные рефлексы.

Показателем функциональных изменений, происходящих в спинном мозгу при введении триакантина, нам служило время сгибательного рефлекса. Скрытый период рефлекса определялся на кроликах по методу В. В. Закусова (1937). Исследуемый препарат вводился внутривенно в дозах от 3 до 20 мг/кг. Часть опытов была

поставлена на интактных кроликах, часть — на животных с предварительным введением амитал-натрия в дозе 20 мг/кг, т. е. в дозе, не вызывающей бокового положения, а лишь обусловливающей заметное угнетение спинного мозга.

В наших опытах испытанные дозы триакантина повышали возбудимость спинного мозга. У кроликов с предварительным введением субнаркотических доз амитал-натрия стимулирующее действие триакантина выражалось сильнее, чем у контрольных животных (рис. 1). Следовательно, в действии на спинной мозг триакантин близок к кофеину.

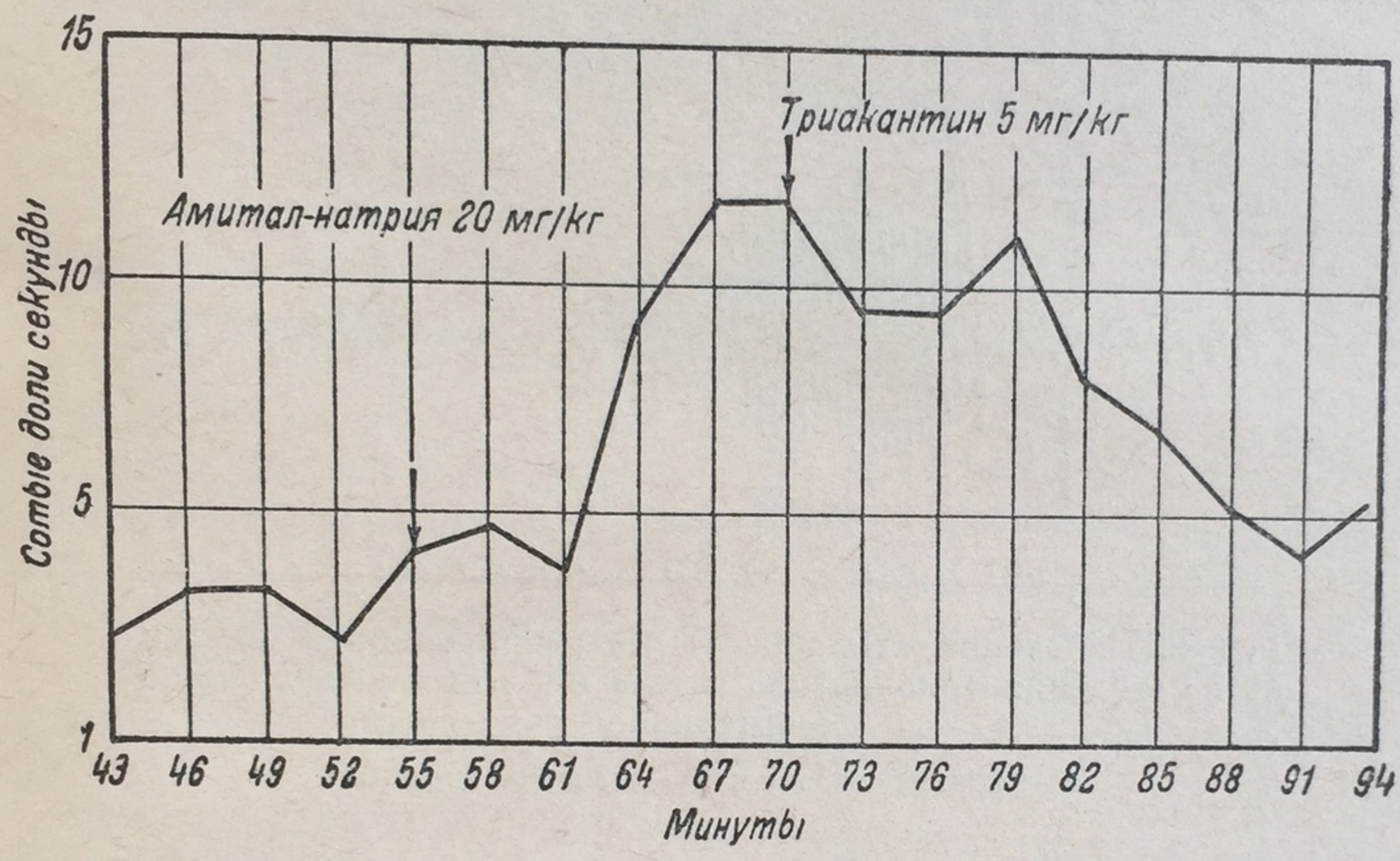


Рис. 1. Влияние амитал-натрия и триакантина на скрытый период флексорного рефлекса.

Для выяснения влияния триакантина на продолговатый мозг была поставлена серия опытов с прямым воздействием его на дыхательный и сосудодвигательный центры по методике С. В. Аничкова. Препарат вводился в позвоночную артерию в дозах от 10 до 200 γ/кг. В результате установлено, что триакантин в дозах 100—200 γ/кг оказывает прямое возбуждающее действие на дыхательный (рис. 2) и сосудодвигательный центры.

Показателем действия на стволовую часть головного мозга служило влияние триакантина на рефлексы со слизистой оболочки кишечника (каломельная проба) по В. В. Савичу. Как известно, при местном воздействии каломелем на слизистую оболочку кишечной петли по Тири-Велла наступает рефлекторная гиперсекреция кишечного сока. Каломельная гиперсекреция является показателем возбуждения преимущественно стволовой части головного мозга, так как в нем локализовано центральное звено рефлекторной дуги кишечных рефлексов.

Опыты нами проводились на собаке с изолированной кишечной петлей по Тири-Велла. Триакантин вводился подкожно в дозах

5—10 мг/кг. При дозе 5 мг/кг величина каломельной гиперсекреции достигала в среднем 347% (за 100% принималось количество сока, выделявшегося в течение первого часа наблюдения), тогда как без триакантина количество сока под влиянием каломеля повышалось на 163% (рис. 3).

Следовательно, в сферу центрального действия триакантина включаются также и стволовые центры кишечной секреции, что отличает его от кофеина, который, как это видно из работ А. М. Преображенского (1945), а также из наших опытов, угнетает каломельную гиперсекрецию.

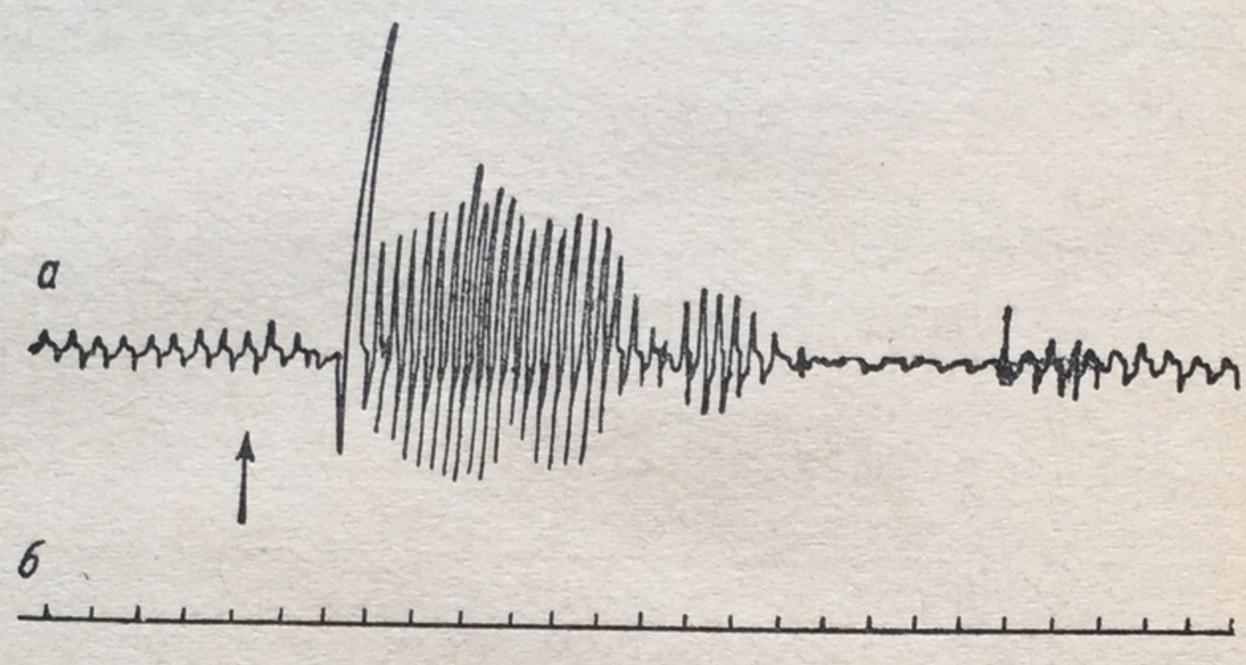


Рис. 2. Изменение дыхания у децеребрированной кошки после введения триакантина в дозе 100 γ/кг в позвоночную артерию.

а — кривая дыхания; *б* — отметка времени.

Показателем центрального возбуждающего действия триакантина служит также его влияние на периодическую деятельность пустого желудка собаки. Нами было поставлено 17 опытов, предварительно же установлено, что у данной собаки в контроле период покоя продолжался в пределах от 1 часа 35 минут до 1 час 38 минут, после чего наступал период сокращений желудка, длившийся в среднем 15—19 минут. Триакантин вводился подкожно в дозе 3—6 мг/кг как в периоде покоя, так и в начале периода сокращений.

В результате установлено, что триакантин в начале и середине периода покоя вызывал внеочередные сокращения желудка, напоминающие нормальные периодические сокращения желудка. Установлено также, что если триакантин вводился в первую половину периода покоя, то вслед за внеочередными сокращениями в положенное время наступали очередные периодические сокращения желудка, но следующий период работы сокращения желудка запаздывал. В 4 опытах на той же собаке испытывалось действие кофеина в дозах 1—10 мг/кг в момент периода покоя и в начале периода сокращений пустого желудка и установлено, что кофеин в этих дозах не изменяет закономерной периодической работы пустого желудка.

Следовательно, можно заключить, что триакантин, в отличие от кофеина, оказывает влияние на периодическую деятельность же-

лудка, вызывая внеочередные его сокращения. Если принять, что эта деятельность желудочно-кишечного тракта происходит под влиянием центральных импульсов, то полученные нами данные являются лишним доказательством центрального возбуждающего действия триакантина.

Для выяснения вопроса о влиянии триакантина на водный диурез животных была поставлена серия опытов на белых крысах и собаках с водной нагрузкой. В каждый опыт бралось 6 крыс. Всего поставлено 12 опытов. Триакантин испытывался в дозах 50—100 мг/кг, вызывавших временную задержку мочи у крыс. То же отмечалось и в опытах на собаке. В контрольных опытах за 1½ часа мочи выделялось в среднем 48,4% к общему количеству введенной воды. При применении же триакантина в дозе 5 мг/кг за это же время выделилось в среднем лишь 11,5% мочи.

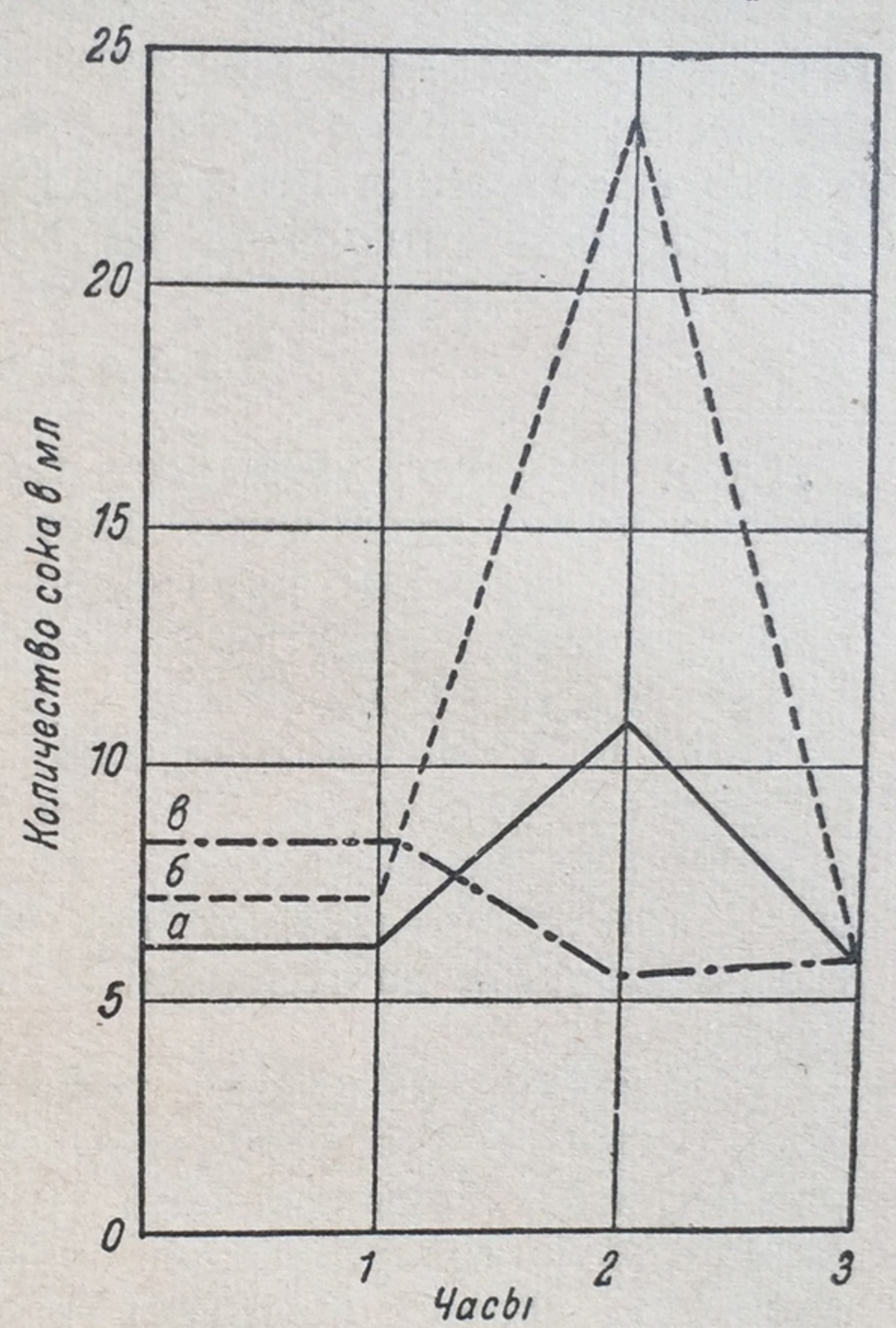


Рис. 3. Влияние триакантина и кофеина на каломельную гиперсекрецию кишечника собаки.

а — каломельная гиперсекреция; *б* — то же под влиянием триакантина в дозе 5 мг/кг; *в* — то же под влиянием кофеина в дозе 10 мг/кг.

Следовательно, можно полагать, что триакантин обладает выраженным антидиуретическим действием, которое, вероятно, является результатом возбуждающего действия триакантина на гипоталамическую область.

Обнаружив возбуждающее действие триакантина на подкорковые образования, было естественно обратиться к изучению его действия на высший отдел центральной нервной системы — кору головного мозга. Для этого был использован метод пищевых слюноотделительных рефлексов на собаке. Триакантин вводился в обычных применяемых нами дозах (0,5—3 мг/кг). Величина положительного условного рефлекса после введения триакантина оставалась такой же, как и в норме.

Следовательно, позволительно заключить, что триакантин в дозах, вызывающих возбуждение спинного мозга и некоторых стволовых центров, заметного возбуждающего действия на кору головного мозга не оказывает. Ввиду принципиальной важности этого вопроса мы для контроля поставили опыты с кофеином и получили обычный эффект: кофеин, введенный под кожу собаке в дозах 1—5 мг/кг, заметно увеличил положительный условный рефлекс.

Отсутствие у триакантина заметного возбуждающего действия на высшие отделы центральной нервной системы подтвердилось также в наших опытах с пробуждающим действием. Опыты ставились на белых мышах, находившихся под действием амитал-натрия (80 мг/кг), причем триакантин в различных дозах пробуждающего эффекта не оказал, тогда как кофеин в тех же условиях проявлял обычный возбуждающий эффект.

Следовательно, можно полагать, что существенным фармакологическим свойством триакантина является его возбуждающее действие на центральную нервную систему. Действие его проявляется в виде возбуждения нервных центров спинного и продолговатого мозга, а также стволовой части продолговатого мозга.

Заключение

Судя по брутто-формуле, триакантин является производным богатых азотом соединений. Такими богатыми азотом соединениями являются алкалоиды, производные пурина, в частности метилксантины пуринового ряда. Можно считать, что имеется некоторое химическое родство триакантина с алкалоидами группы кофеина.

Наличие у триакантина возбуждающего действия на некоторые разделы центральной нервной системы также роднит этот алкалоид с кофеином. Возбуждающие действия обоих этих алкалоидов на спинной мозг и бульбарные центры очень похожи, но по характеру своего действия на головной мозг они резко отличаются друг от друга.

В то время, как кофеин, типично корковое возбуждающее средство, повышает условные рефлексы, тормозя в то же время некоторые рефлексы, замыкающиеся в стволе головного мозга, в частности каломелевую гиперсекрецию кишечника по Савичу, триакантин, наоборот, сильно повышает каломелевую гиперсекрецию.

ЛИТЕРАТУРА

Беликов А. С., Баньковский А. И. и Царев М. В. Журн. общ. хим, т. 24, № 5, 919, 1954. — Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, 25, 668, 1939. — Игнатьева М. А. Фармакологическая характеристика нового отечественного алкалоида триакантина. Дисс., Л, 1954. — Преображенский А. М. Фармакол. и токсикол., т. VIII, 1945. — Савич В. В. Каломель как возбудитель кишечного сока. Сб. научн. трудов в честь 50-летия научно-врач. деятельности профессора А. А. Нечаева, 19, Л., 1922.

ДЕЙСТВИЕ АГЛЮКОНОВ СЕРДЕЧНЫХ ГЛЮКОЗИДОВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

С. Н. Асратян

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Из опыта народной медицины известно, что еще с давних времен в качестве успокаивающих средств применялись различные препараты черногорки и ландыша, содержащие сравнительно малостойкие глюкозиды. Этот опыт народной медицины, а также ряд экспериментальных и клинических исследований привели к медицинскому применению черногорки и ландыша в качестве седативных средств. Однако механизм действия этих веществ на центральную нервную систему изучен не был.

С. В. Аничковым высказано предположение, что успокаивающее действие нестойких глюкозидов (черногорка, ландыш) на высшую нервную деятельность зависит не от самих глюкозидов, а от их агликонов (1955). Поэтому мы сосредоточили внимание на изучении влияния агликонов на центральную нервную систему, механизм действия которых до настоящего времени не изучался.

В пользу такого предположения говорят многие литературные данные. По мнению Н. Анненкова (1870), черногорка является русским народным средством, употребляемым с различными целями, в частности при судорогах. Экспериментальными и клиническими исследованиями Н. А. Бубнов (1880) установил успокаивающее действие препаратов черногорки. «Одно из существенных действующих начал моей смеси, — писал В. М. Бехтерев, — принадлежит сердечным препаратам» (1898), микстура же его, содержащая настой черногорки, широко применяется при различных нервных заболеваниях. М. С. Маслов (1926) экспериментально показал, что препараты черногорки обладают противосудорожным действием. По данным Н. Б. Гамбашидзе (1954), адонизиду присуще общеуспокаивающее действие. Снотворное действие адонизида в опытах на кроликах наблюдал С. И. Ляликов (1955).

Имеются данные также о седативном действии препаратов ландыша. Например, Н. Богоявленский (1881) считал, что цветы ландыша действуют усыпляющим и противосудорожным образом. Ф. И. Иноземцев (1861) широко применял препараты ландыша для лечения эпилепсии. По мнению Н. В. Вершинина (1952), препараты ландыша обладают болеутоляющим и успокаивающим действием. Новый препарат из листьев ландыша, коргликон, по наблюдениям М. И. Шубова (1951), действует общеуспокаивающе и отчасти снотворно. Интересно сообщение А. Д. Туровой и В. В. Бережинской (1953) об успокаивающем

действии на центральную нервную систему глюкозида эризимина, выделенного из желтушника серого.

Хотя успокаивающее и противосудорожное действие глюкозидов нередко упоминается в литературе, но механизм его еще не изучен. Совершенно не исследовано действие на центральную нервную систему аглюконов — действующих компонентов глюкозидов. Наша задача и заключалась в изучении влияния аглюконов сердечных глюкозидов на различные отделы центральной нервной системы.

В литературе имеются лишь отдельные сообщения по этому поводу. Г. Г. Бахтадзе (1953) методом пищевых условных рефлексов в опытах на собаках показал, что конвазид в дозе 0,5 мл при подкожном введении вызывает ослабление процессов возбуждения в коре головного мозга подопытных животных. С. И. Ляликов (1955) на крысах обнаружил, что адонизид в малых дозах вызывает заметное удлинение латентного периода условных рефлексов, а в больших дозах — нарушение высшей нервной деятельности.

Мы испытывали следующие глюкозиды и их аглюконы: 1) глюкозид цимарин и его аглюкон строфантидин (оба препарата получены в химической лаборатории ВНИХФИ); 2) глюкозид эризимин и его аглюкон эризимидин (препараты получены в химической лаборатории ВИЛАР); 3) в некоторых опытах пользовались глюкозидом строфантином Г.

Влияние аглюконов сердечных глюкозидов на условнорефлекторную деятельность белых крыс

При работе с мелкими лабораторными животными мы пользовались методом двигательных условных рефлексов, предложенным Л. И. Котляревским (1951). Некоторые изменения в конструкции камеры (лабиринтные ходы) предложены сотрудниками отдела фармакологии ИЭМ П. П. Денисенко и Н. Г. Стройковой, что дало возможность удлинить путь пробежки и тем самым наблюдать двигательную реакцию животного.

Камера для изучения условных рефлексов представляет прямоугольный деревянный ящик длиной в 105 см, шириной в 49 см и высотой 39 см. Она по ширине разделена на 3 части. Левая крайняя часть ($^1/_4$ объема) предназначена для помещения подопытного животного и имеет постоянно открытую дверцу для сообщения с средней частью камеры ($^2/_4$ объема), которая продольными перегородками разделена на 5 равных частей, образующих систему лабиринта; средний ход лабиринта ведет к окну металлической кормушки, помещенной в правой части камеры. Для наблюдения за движением и поведением крыс верхняя часть камеры застеклена и над ней укреплено наклонно зеркало (500 × 250 мм).

В качестве подопытных животных использовались молодые крысы, преимущественно самцы весом 200—300 г. В первые 3—4 дня крыса помещалась в камеру на 30—40 минут для привыкания к новой обстановке и к получению еды из кормушки. Безусловным

раздражителем служила подкормка — кусочки белой булки весом 0,5—0,7 г, смоченных молоком. После привыкания крыс брать пищу из кормушки приступали к выработке условных рефлексов на стук электрометронома 120 ударов в минуту (М-120) и на зажигание электролампочек 3,5 V — 0,28 A (свет), установленных у входа в лабиринт и над кормушкой. Электрометроном был установлен вне камеры. Звуковой и световой раздражители включались экспериментатором с пульта управления. Определялось время пробежки и скрытый период условнорефлекторной реакции. Как время латентного периода положительного условного рефлекса (от начала подачи условного раздражителя до начала двигательной реакции), так и скорость пробежки от исходного положения до кормушки определялись секундомером. Выработка условного рефлекса производилась путем совпадения условного раздражителя с подачей механической кормушки с пищей.

В течение одного опыта проводилось 8 сочетаний условного раздражителя с безусловным — электрометроном включался 6 раз, а свет 2 раза. После многократного сочетания условного раздражителя с безусловным у животного в ответ на действие сигнала вырабатывалась двигательная условная реакция в виде пробежки из левой части камеры к кормушке и обратно. Время действия условного раздражителя не превышало 10—15 секунд. Интервалы между раздражителями брались от 2 до 4 минут. Латентный период условного рефлекса (М-120) в большинстве случаев был короче светового условного рефлекса. Время рефлекса у различных животных в норме колебалось от 2 до 6 секунд. Исследуемые вещества вводились под кожу в виде водного и водно-спиртового растворов за 10 минут до начала опыта. В определенные дни проводились контрольные опыты с введением изотонического раствора хлорида натрия в том же объеме.

Дозы 0,01—0,02—0,05—0,1—0,5—1,0 и 2,0 мг/кг испытуемых веществ вводились под кожу в концентрациях от 1 : 1000 до 1 : 100 000 в объеме 0,2—0,6 мл. Опыты проводились на 6 крысах (292 наблюдения).

При испытании малых доз (0,01—0,02 мг/кг) аглюконов строфантидина и эризимидина было обнаружено лишь небольшое удлинение латентного периода условнорефлекторной реакции на оба раздражителя. Более отчетливый эффект наблюдался от средних доз аглюконов (0,05—0,1 мг/кг), при которых удлинялся скрытый период условного рефлекса в среднем на 1,5 секунды по сравнению с нормой (рис. 1); время пробежки заметно не изменялось. Малые и средние дозы (0,01—0,02—0,05—0,1 мг/кг) глюкозидов цимарина, эризимина и строфантина влияния на латентный период условного рефлекса почти не оказывали.

При введении сравнительно больших доз аглюконов строфантидина (0,5 мг/кг) и эризимидина (1 мг/кг) отмечалось не только заметное удлинение латентного периода, но и увеличивалось время пробежки крыс к кормушке (в среднем на 1,5—2 секунды по сравнению

с нормой). Глюкозиды цимарин и строфантин в тех же дозах (0,5—1 мг/кг) несколько удлиняли продолжительность скрытого периода условных рефлексов, не изменяя времени пробежки.

Под влиянием больших доз аглюконов (1—2 мг/кг), особенно строфантидина, в некоторых опытах наблюдалось резкое изменение условнорефлекторной реакции и общего поведения животного (уменьшение двигательной активности, нарушение походки и ориентировочной реакции, задерживания у кормушки или в лабиринтах, заметное снижение рефлексов на условные раздражители, отказ от пищи и т. д.). При этом латентный период условных рефлексов и

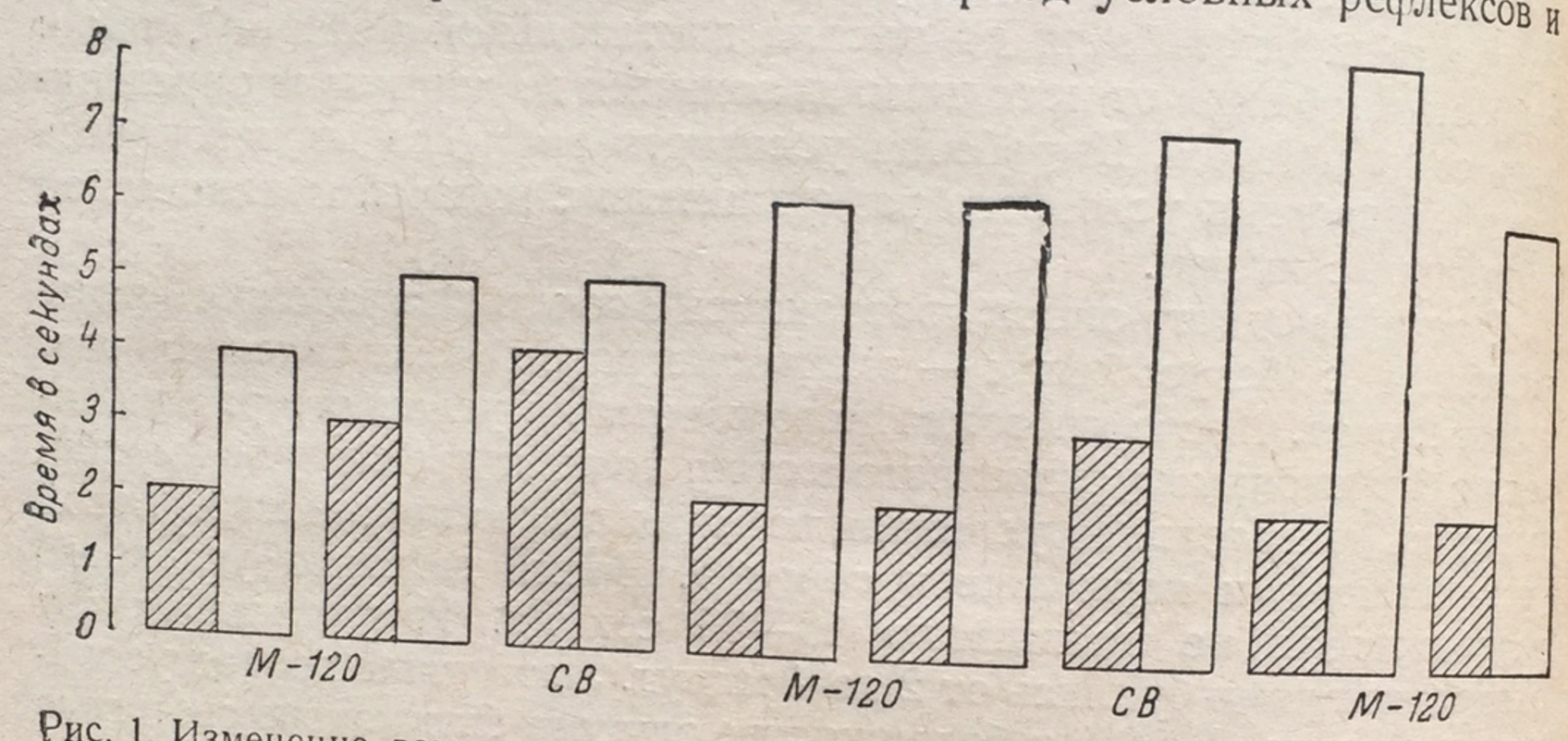


Рис. 1. Изменение латентного периода условного рефлекса у крысы под влиянием строфантидина (0,1 мг/кг).

Заштрихованные столбики — латентный период до введения строфантидина; белые столбики — то же после введения его.

время пробежки значительно увеличивались, особенно на последние раздражители, и отмечалось очень резкое удлинение скрытого периода (15—25 секунд вместо 2—5 секунд). Нарушения условнорефлекторной деятельности крыс сохранялись и в последующие дни. Полный возврат к норме наступал через 5—10 дней после введения таких доз.

Учитывая избирательное действие сердечных глюкозидов на сердце, можно было думать, что наблюдаемые нарушения функции коры головного мозга при применении аглюконов в дозах 1—2 мг/кг связаны с расстройством сердечной деятельности, но под контролем электрокардиографии оказалось, что эти вещества в дозах 1—2 мг/кг, вызывающие резкие изменения со стороны деятельности коры головного мозга, оказывают очень слабое влияние на сердце, незначительно замедляя ритм сердечных сокращений.

Поэтому мы склонны объяснять наблюдавшиеся изменения условнорефлекторной деятельности крыс и их поведения как результат действия аглюконов сердечных глюкозидов на кору головного мозга.

Полученные нами данные показывают, что аглюконы сердечных глюкозидов в нетоксических дозах оказывают угнетающее действие

на кору головного мозга, удлиняя латентный период условнорефлекторной реакции и время пробежки. Сила и степень угнетающего действия зависят от дозы препарата. Максимальный эффект наблюдается при введении аглюконов строфантидина и эризимидина в дозах 1—2 мг/кг.

Влияние аглюконов сердечных глюкозидов на биоэлектрическую активность головного мозга лабораторных животных

Метод записи биотоков в настоящее время применяется не только в диагностических целях при различных заболеваниях нервной системы, но и широко используется в экспериментальной фармакологии при изучении действия лекарственных веществ на различные отделы центральной нервной системы.

Сведения о влиянии аглюконов сердечных глюкозидов на биоэлектрические потенциалы коры головного мозга методом электроэнцефалографии мы в литературе не встретили. Имеются лишь отдельные сообщения о влиянии глюкозида строфантина на электрическую активность головного мозга, а также об определенном угнетающем действии на биотоки мозга некоторых гормональных препаратов, родственных по химической природе к аглюконам. Е. З. Попова (1954) в опытах на собаках изучала влияние строфантина на биоэлектрическую активность коры головного мозга собаки и установила, что при введении строфантина в дозах 0,15 мг/кг наступало более отчетливое появление медленного компонента ЭЭГ. Г. Ф. Хрусталева (1956) показала, что прогестерон, введенный как до фолликулина, так и после него, вызывает на ЭЭГ появление волн, характерных для медленных компонентов. Дальнейшее увеличение дозы привело к увеличению количества медленных волн и к изменению поведения самки кролика, к уменьшению двигательной активности. В. В. Васильева и др. (1955) установили, что синестрол и тестостерон-пропионат, введенные кроликам (самкам и самцам), вызывают некоторое угнетающее влияние на функциональную активность коры мозга.

В своей серии опытов мы исследовали действие различных доз аглюконов строфантидина и эризимидина на биоэлектрическую активность головного мозга кроликов, крыс и кошек. Биоэлектрические потенциалы коры и стволовой части головного мозга подопытных животных регистрировались четырехканальным электроэнцефалографом (опытный завод АМН СССР, 1955) с одновременной записью электрокардиограммы (ЭКГ). Вместо чернильно-пишущего прибора к усилителям электроэнцефалографа был подключен 8-шлейфный осциллограф типа МПО-2. Одновременно производилась контрольная запись электрокардиограммы (второе стандартное отведение). Биотоки коры головного мозга кроликов регистрировались биполярными серебряными электродами, вживленными по методике А. Б. Коган (1952) в область двигательного анализатора (4 кролика).

Отведение биоэлектрических потенциалов головного мозга у крыс осуществлялось платиновыми электродами диаметром 0,1 мм и длиной 4 мм (расстояние между электродами 10 мм), введенными через кость черепа в двигательную зону головного мозга. ЭКГ производилась игольчатыми электродами, введенными в переднюю правую и заднюю левую лапы животного (второе отведение).

Изменения биоэлектрической активности стволовой части головного мозга под влиянием аглюконов регистрировались в острых опытах на децеребрированных кошках. Отведение биотоков произво-

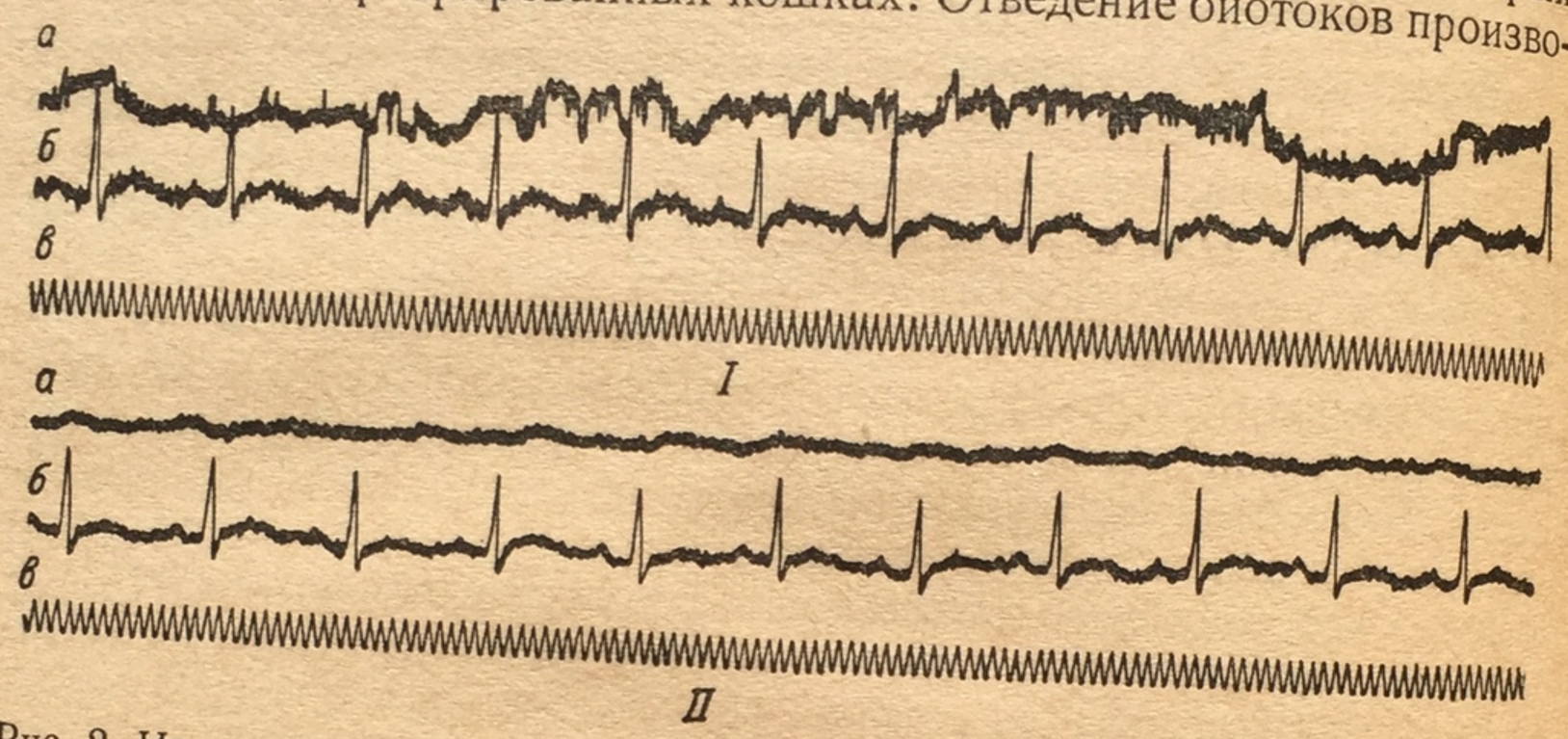


Рис. 2. Изменение электроэнцефалограммы кролика под влиянием эризимидина.
I — ЭЭГ (*а*) и ЭКГ (*б*) в норме; *II* — ЭЭГ (*а*) и ЭКГ (*б*) через 7 минут после внутривенного введения эризимидина в дозе 0,05 мг/кг; *в* — отметка времени.

дилось серебряными электродами, погруженными в область задней поверхности четверохолмия в мозговую ткань на глубину 8—10 мм.

Проведено 27 хронических опытов на кроликах и 8 острых на крысах. На кроликах применяли дозы 0,001; 0,005; 0,01; 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг, а на крысах — 1 и 2 мг/кг. Испытуемые растворы аглюконов вводились кроликам в краевую вену уха в концентрациях от 1 : 1000 до 1 : 1000 000 в объеме 0,25—0,75 мл, а крысам в виде 0,1% раствора в объеме 0,2—0,5 мл за 5 минут до начала опыта.

В результате оказалось, что при записи электроэнцефалограммы не отмечалось изменения потенциалов под влиянием малых доз (0,001—0,005 мг/кг). При дозе 0,01 мг/кг на электроэнцефалограмме иногда наблюдались незначительные отклонения от нормы. Изменение биоэлектрических потенциалов более отчетливо отмечалось при сравнительно больших дозах строфантидина и эризимидина. При внутривенном введении аглюконов кроликам в дозах 0,05—0,1 и 0,2 мг/кг большей частью наблюдались изменения электрической активности мозга на 7—12 минутах, выражавшиеся в более отчетливом проявлении медленного компонента энцефалограммы (рис. 2), хотя в части случаев они были неотчетливы. Возвращались биоэлектрические потенциалы к исходному состоянию через 25—30 минут, а иногда и позднее.

При одновременной записи электроэнцефалограммы и электрокардиограммы заметных отклонений в ЭКГ при указанных дозах не наблюдалось. Для сравнения влияния аглюконов с соответствующими глюкозидами были поставлены контрольные опыты, показавшие, что глюкозиды цимарин и строфантин в дозах 0,02—0,05 и 0,1 мг/кг явных изменений не вызывают.

В острых опытах на крысах при подкожном введении аглюкона строфантидина и эризимидина в дозах 1—2 мг/кг наблюдалось резкое снижение биоэлектрических колебаний головного мозга спустя 15—30 минут. Следовательно, появление медленных волн электроэнцефалограммы свидетельствует об уменьшении электрической активности головного мозга крыс под влиянием аглюконов строфантидина и эризимидина.

В последней серии опытов на децеребрированных кошках мы изучали изменение электроэнцефалограммы стволовой части головного мозга под влиянием аглюконов строфантидина и эризимидина, вводимых внутривенно в дозах 0,01; 0,02; 0,3; 0,05 и 0,1 мг/кг.

Оказалось, что через 10—20 минут после введения 0,01—0,02 мг/кг чаще отмечается небольшое уменьшение биоэлектрической активности этой части мозга, причем по силе действия эризимидин активнее строфантидина. Большие дозы аглюконов (0,1—0,2 мг/кг) влияют на биопотенциалы значительно сильнее, обусловливая сильное снижение биоэлектрической активности стволовой части головного мозга и параллельно с этим резко нарушая возбудимость и проводимость сердца.

Следовательно, аглюконам сердечных глюкозидов присуще снижать биоэлектрическую активность головного мозга подопытных животных.

Усиливающее влияние аглюконов сердечных глюкозидов на действие снотворных

Опыты ставились на мышах, крысах и кроликах. В качестве снотворного применяли барбамил. Показателем его снотворного действия служило наступление бокового положения, а продолжительность сна определяла способность животного вновь восстановить свое первоначальное положение. Оптимально эффективной дозой барбамила для мышей оказалось 100 мг/кг, для крыс — 50 мг/кг и для кроликов — 40 мг/кг. Средняя продолжительность снотворного действия при этих дозах для мышей составляла 110 минут, для крыс — 95 минут и для кроликов — 40 минут. Затем были поставлены серии опытов на мышах (5 серий), на крысах (15 серий) и на кроликах (19 серий) с целью выяснения сенсибилизирующего действия аглюконов на снотворное действие барбамила при предварительном введении аглюконов строфантидина и эризимидина: мышам — 1 мг/кг под кожу за 15 минут до введения барбамила, крысам — 0,1; 0,5 и 2 мг/кг подкожно за 20 минут и кроликам — 0,02; 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг внутривенно за 10 минут.

Оказалось, что при предшествующем введении максимальных доз аглюконов строфантидина и эризимидина и последующей даче барбамила в контрольных эффективных дозах продолжительность бокового положения лабораторных животных в большинстве опытов удлинялась в среднем при эризимидине на 40%, а при строфантидине на 50%. Как видно, строфантидин активнее эризимидина.

Следовательно, аглюконы сердечных глюкозидов в нетоксических дозах при комбинации с барбамилом усиливают его снотворный эффект; более выражен он от строфантидина.

Действие аглюконов сердечных глюкозидов на электросудороги

Для графической записи судорожных движений лабораторных животных, вызванных различными ядами и электрическим током, нами были сконструированы два прибора: один для кроликов, морских свинок и крыс и другой (поменьше) — для белых мышей.

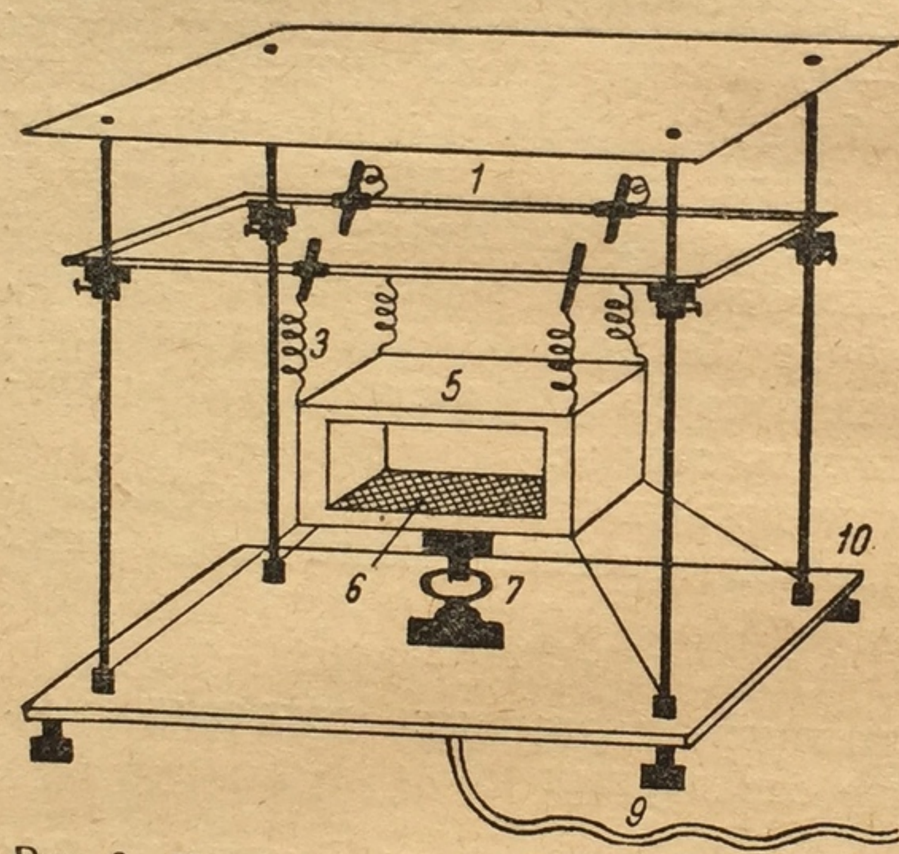


Рис. 3. Прибор для регистрации судорог у лабораторных животных.

Обозначения см. в тексте.

Прибор (рис. 3) представляет прямоугольный деревянный ящик *(5)*, в который помещаются подопытные животные. Для наблюдения за поведением их дверца ящика сделана из органического стекла. Дно ящика покрыто резиновым ковриком *(6)*, препятствующим скольжению животного в период судорожных движений. Ящик при помощи уравновешивающих пружин *(3)* подвешивается на штативе прибора к регулировочной рамке *(1)*. Для устойчивости дна ящик прикрепляется при помощи 4 растяжек к основанию штатива *(10)*. Колебание ящика, вызванное судорожными движениями животного, передается при помощи укрепленного ко дну ящика датчика *(7)* на резиновую мембрану стеклянной воронки, фиксированной к основанию штатива *(10)* и соединенной резиновой трубкой *(9)* с капсулой Марея, регистрирующей колебание на кимографе.

Наши приборы обладают простой конструкцией, высокой чувствительностью, позволяют записывать судорожные движения всего тела мелких лабораторных животных при свободном их поведении и весьма удобны для эксплуатации. Изготовление приборов доступно в любой лаборатории.

При изучении влияния аглюконов строфантидина и эризимидина на двигательный анализатор головного мозга лабораторных животных мы раздражали у них моторную зону постоянным электрическим током. Возникавшие судорожные движения всего тела животного регистрировались на кимографе как до, так и после воздействия испытуемых веществ. В одной части опытов на кроликах были использованы вживленные электроды, в другой же на кроликах и крысах были введены платиновые электроды непосредственно через кость черепа в двигательную зону головного мозга. Источником электрического тока для раздражения двигательного анализатора являлся обыкновенный 2-полупериодный выпрямитель, позволяющий получить дозированное напряжение постоянного тока от 0 до 150 V. При раздражении электрическим током моторной зоны мы вводили за 30 минут кроликам под кожу 0,1—0,2 мг/кг, а крысам за 20 минут 5 мг/кг строфантидина или эризимидина.

В большей части опытов наблюдалось заметное снижение силы судорожных приступов.

Влияние аглюконов сердечных глюкозидов на каломельную гиперсекрецию

Для изучения влияния аглюконов сердечных глюкозидов на центральную нервную систему мы пользовались также каломельной пробой по В. В. Савичу (1934 г.).

Опыты ставились на 2 собаках (Тобик и Пальма) с хроническими фистулами кишечной петли по Тири-Велла. Препараты вводились внутривенно (строфантидин — от 0,01 до 0,05 мг/кг, эризимидин — от 0,0005 до 0,05 мг/кг) после первого контрольного часа с предшествовавшим орошением петли каломельной болтушкой. Было поставлено 56 опытов (с контрольными).

Оказалось, что строфантидин и эризимидин угнетают каломельную гиперсекрецию в малых дозах (0,005—0,02 мг/кг) на 30—40%, а в больших (0,03—0,05 мг/кг) на 50—60%. При введении коразола в дозе 5 мг/кг до эризимидина (0,01 мг/кг) также отмечалось снижение каломельной гиперсекреции, но сравнительно меньше, чем при воздействии только эризимидина.

Действие аглюконов сердечных глюкозидов на бульбарные центры

Для анализа влияния аглюконов на бульбарные центры мы пользовались методикой введения растворов испытуемых веществ в позвоночную артерию по С. В. Аничкову (1934).

Опыты проводились на 27 децеребрированных кошках. Обнажалась правая подключичная артерия, вставлялась канюля, и все отходящие от нее артерии, за исключением позвоночной, перевязывались. Чтобы вводимое вещество попадало только в позвоночную артерию, перед введением накладывался зажим на подключичную артерию центральнее отхождения позвоночной артерии, а после

введения вещества накладывался зажим перед канюлей, зажим же центральнее позвоночной артерии снимался. В результате введенное ранее вещество силой кровотока попадало через позвоночную артерию в зону бульбарных центров. Аглюконы строфантидин и эризимидин применялись в дозах от 0,01 до 0,03 мг/кг.

Оказалось, что строфантидин и эризимидин в средних дозах (0,02 мг/кг) обладают двухфазным действием (сначала возбуждающим, затем угнетающим) на дыхательный центр. Влияние же их на сосудодвигательный центр выражается умеренным повышением кровяного давления.

Глюкозиды цимарин и эризимин обладают таким же действием на бульбарные центры, но оно выражено значительно слабее, чем у аглюконов.

Влияние аглюконов строфантидина и эризимидина на скрытый период флексорного рефлекса задней конечности кролика

В опытах была использована методика В. В. Закусова (1937, 1939, 1948) для определения скрытого времени рефлекса. Для постоянства времени вместо регулирующего винта размыкательного контакта С. С. Крыловым (1956) был поставлен размыкательный контакт маятниковой конструкции.

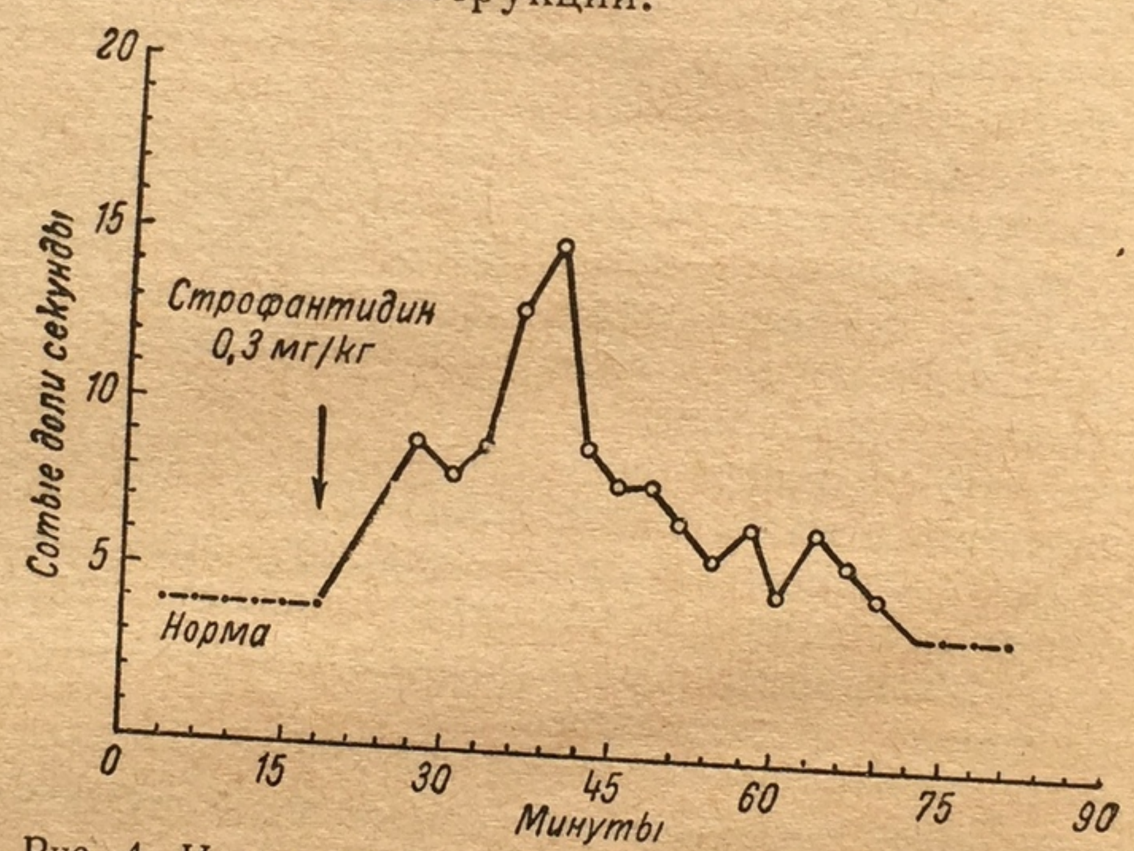


Рис. 4. Изменение скрытого периода флексорного рефлекса у кролика под влиянием строфантидина.

Продолжительность скрытого периода флексорного рефлекса регистрировалась электрическим хронографом системы А. П. Парфенова (1931) и миллисекундомером ПС-54. В кожу голени кролика вкалывались игольчатые электроды для нанесения раздражения. Промежутки между отдельными раздражениями составляли 3 минуты. Продолжительность скрытого времени двигательной реакции в наших опытах в норме колебалась от 0,02 до 0,06 секунды.

Было поставлено 66 опытов на 16 кроликах. Применяли строфантидин и эризимидин в дозах от 0,05—0,4 мг/кг, а цимарин, эризимин и строфантин — в дозах 0,05—0,1 мг/кг. Испытуемые вещества вводились в краевую вену уха кролика в виде 0,1% растворов.

В результате установлено, что глюкозиды в указанных дозах не оказывают влияния на скрытый период флексорного рефлекса, а аглюконы, особенно строфантидин, в дозах 0,1—0,4 мг/кг и эризимидин в дозах 0,2—03 мг/кг, наоборот, удлиняют время флексорного рефлекса в среднем на 0,02—0,03 секунды по сравнению с нормой (рис. 4).

Влияние аглюконов на передачу импульсов с пирамидных путей кролика

Проведено 25 опытов на 12 кроликах весом от 1,5 до 4 кг. Раздражение двигательной зоны коры производилось специальными электродами, предложенными В. В. Закусовым (1948). Первый электрод в виде платиновой иглы, верхняя часть которой находится в эбонитовой втулочке, помещенной в металлическую гильзу (являющуюся вторым электродом), вводился непосредственно в мозговую ткань через кости черепа, а второй контактировался с костью черепа.

Одновременно с регистрацией времени по передаче импульсов с пирамидных путей на том же кролике мы производили измерение скрытого периода флексорного рефлекса. Регистрация времени двигательной реакции осуществлялась миллисекундомером ПС-54. Продолжительность скрытого периода флексорного рефлекса и передачи импульсов с пирамидных путей колебалась в норме от 0,02 до 0,07 секунды. Промежутки между раздражителями — 3 минуты.

Испытывались следующие дозы препаратов (в мг/кг): из аглюконов — эризимидин 0,3, строфантидин 0,2 и 0,3; из глюкозидов — строфантин 0,05, эризимин 0,05, дигитоксин 0,1, цимарин 0,15. Вещества вводились в краевую вену уха кролика в 0,1% растворах.

В результате установлено, что аглюконы строфантидин и эризимидин в указанных дозах не только удлиняют скрытый период флексорного рефлекса, но и оказывают заметное тормозящее действие на передачу импульсов с пирамидных путей (замедление в среднем по сравнению с нормой на 0,02—0,03 секунды), тогда как эффект от глюкозидов незначителен.

Влияние коразола на скрытый период флексорного рефлекса и на передачу импульсов с пирамидных путей кролика на фоне действия аглюконов

Поскольку коразол является возбудителем центральной нервной системы, было интересно изучить его действие на фоне действия аглюкона строфантидина.

Было поставлено 8 опытов на 5 кроликах по методу В. В. Закусова. Определялось время флексорного рефлекса и время передачи импульсов с пирамидных путей на одном и том же кролике до и после введения исследуемых веществ. Внутривенно (в краевую вену уха) вводилось коразола 20 мг/кг и строфантидина 0,2 мг/кг.

В первых четырех опытах мы изучали только действие коразола и установили, что он, резко возбуждая центральную нервную систему, доводит животное до судорожного состояния, заметно укорачивает скрытый период флексорного рефлекса и ускоряет передачу импульсов с пирамидных путей в среднем на 0,02—0,03 секунды (табл. 1).

Таблица 1

Влияние коразола (20 мг/кг) на скрытый период флексорного рефлекса и на передачу импульсов с пирамидных путей кролика

№ опытов	Время флексорного рефлекса и время передачи импульсов с пирамидных путей в сотых долях секунды	
	до введения	после введения
2	3/4 3/5 3/5 3/4 3/4 3/4	2/4 2/4 2/3 1/3 1/3 2/3 3/4 3/3 3/4 3/4
3	4/4 4/4 4/5 4/4 4/4 4/4	1/3 1/2 2/2 2/3 2/3 1/3 1/4 1/4 1/3 2/3 3/3 3/3 3/3 3/3 3/3 2/3 2/3
4	3/3 3/3 3/3 3/3 3/3 3/3	2/3 1/2 2/2 2/2 2/2 2/2 3/3 3/3 2/3 3/3 3/2 3/3 3/3 3/3
8	4/4 4/4 4/4 4/4 4/4 4/4	2/4 1/3 1/2 2/3 2/2 2/3 2/3 3/3 3/3 4/2 3/3 3/4 3/4 4/4 5/3 4/4 4/4

Таблица 2

Влияние коразола (20 мг/кг) на скрытый период флексорного рефлекса и на передачу импульсов с пирамидных путей кролика на фоне действия строфантидина (0,2 мг/кг)

№ опытов	Время флексорного рефлекса и время передачи импульсов с пирамидных путей в сотых долях секунды	
	до введения	после введения
7	3/3 3/3 3/4 4/3 3/4 3/4	3/4 3/3 3/3 3/4 3/4 3/4 3/4 3/4 3/3 3/3
9	3/4 3/4 3/4 3/4 3/4 3/4	3/4 2/4 3/5 3/4 3/4 3/4 3/4 3/5 3/5 3/5 4/4 4/5 4/4 3/4 3/4
10	3/3 3/3 3/4 3/3 3/4 3/4	3/3 3/4 3/3 3/4 3/3 3/4 3/4 3/3 3/3 3/3 2/3 3/3 3/3
11	3/4 3/4 3/4 3/4 3/4 3/4	3/5 2/5 3/4 3/4 3/4 3/4 3/3 3/4 3/4 3/4 3/4 3/4 3/4 3/4

Примечание. В числителе обеих таблиц — время флексорного рефлекса, в знаменателе — время передачи импульсов с пирамидных путей.

Во второй серии опытов (всего 4) за 20 минут до коразола кролику вводили 0,2 мг/кг строфантидина, а через 20 минут опять воздействовали коразолом. Оказалось, что коразол на фоне действия строфантидина не изменяет ни время скрытого периода флексорного рефлекса, ни время передачи импульсов с пирамидных путей (табл. 2).

Влияние аглюконов сердечных глюкозидов на химиорецепторы каротидных синусов

Литературы о действии сердечных глюкозидов на каротидный синус очень мало, работ же о действии аглюконов на каротидный синус мы не встретили вовсе. Этот факт и побудил нас к экспериментальному освещению данного важного раздела, имеющего как теоретическую, так и практическую значимость.

Ряд авторов (К. Гейманс, И. Жан, И. Букерт, П. Ренье, 1932) считает, что в механизме влияния сердечных глюкозидов на организм определенное место занимает синокаротидная зона. В обобщающей работе К. Гейманс (1952) подчеркивает роль синокаротидной зоны в механизме действия глюкозидов

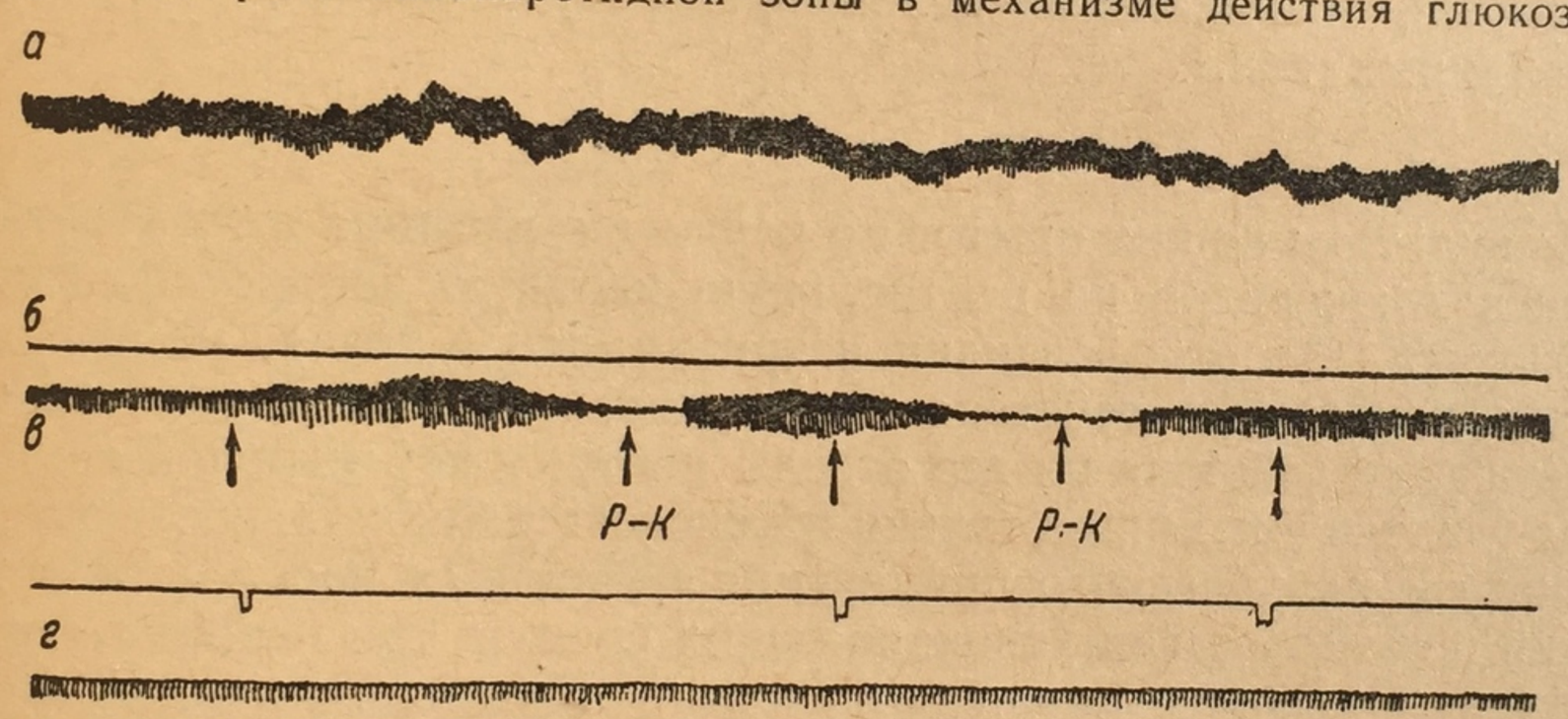


Рис. 5. Влияние строфантидина на химиорецепторы изолированного каротидного синуса децеребрированной кошки.

а — кровяное давление; *б* — нулевая линия; *в* — дыхание; стрелки — перфузия изолированного каротидного синуса раствором строфантидина 1 : 100 000; *г* — отметка времени (3 секунды) *Р К* — отмывание синуса жидкостью Рингер Локка

наперстянки. Напротив, Абдон и Нильсен (1938) не наблюдали стимулирующего действия наперстянки на химиорецепторы каротидного клубочка. Г. А. Петровский (1956) отмечает, что в опытах с денервацией каротидных синусов наблюдается слабая реакция при действии наперстянки. Н. Б. Гамбашидзе (1954) установил, что перфузия каротидного синуса растворами адонизида вызывает рефлекторно-прессорную реакцию кровяного давления. Он показал, что экстракты из растения ластовневых вызывают рефлекторное изменение кровяного давления при перфузии изолированного каротидного синуса.

Мы изучали действие аглюконов сердечных глюкозидов строфантидина и эризимидина на химиорецепторы каротидных синусов методом перфузии растворами этих препаратов изолированного синуса по Моисееву-Геймансу-Аничкову.

Опыты проводились на децеребрированных кошках. Перфузировали синус рингер-локковской жидкостью с добавлением испытуе-

мых препаратов. Вначале испытывали возбудимость химорецепторов изолированного синуса путем введения в ток питательной жидкости ацетилхолина или цианида натрия. Показателями действия служили рефлекторные изменения кровяного давления и дыхания. Проведен 21 опыт. Строфантидин и эризимидин применялись в концентрациях от 1 : 10 000 до 1 : 2 000 000.

Оказалось, что слабые растворы (1 : 1 000 000—1 : 2 000 000) аглюконов действия на рецепторы каротидного синуса не оказывают. При длительном пропускании сравнительно крепких растворов (1 : 100 000—1 : 5 000 000) наблюдалось небольшое снижение кровяного давления и выраженное рефлекторное возбуждение дыхания, за которым следовало угнетение. При повторном воздействии растворами аглюконов обнаруживается заметное снижение возбудимости рецепторов синокаротидной зоны к аглюконам (рис. 5).

Следовательно, в механизме действия аглюконов сердечных глюкозидов на центральную нервную систему имеет место участие рефлексов, возникающих с химиорецепторов синокаротидных рефлексогенных зон.

Заключение

Результаты наших опытов по изучению влияния аглюконов сердечных глюкозидов на центральную нервную систему позволяют заключить, что строфантидин и эризимидин в дозах, не вызывающих токсического действия на сердце, оказывают значительное угнетающее действие на все отделы центральной нервной системы. Нам удалось экспериментально обосновать рациональность эмпирического и клинического применения различных препаратов черногорки и ландыша как успокаивающих средств при нервных страданиях и экспериментально подтвердить правильность предположения С. В. Аничкова о седативном действии аглюконов на центральную нервную систему.

Нами показано, что аглюконы, являясь продуктами расщепления глюкозидов, приобретают новые качества по сравнению с действием всей молекулы глюкозидов как по силе, так и по характеру влияния на различные отделы центральной нервной системы.

На основании своих данных мы считаем возможным рекомендовать аглюконы строфантидин и эризимидин как в отдельности, так и в комбинации со снотворными и противоэпилептическими средствами в качестве успокаивающих и противосудорожных препаратов.

Выводы

Аглюконы сердечных глюкозидов строфантидин и эризимидин

1) оказывают максимальное угнетающее действие на кору головного мозга, выражающееся резким удлинением латентного периода условных рефлексов и времени пробежки;

2) в нетоксических дозах уменьшают активность биоэлектрических потенциалов коры и стволовой части головного мозга;

3) значительно усиливают и удлиняют продолжительность снотворного действия барбамила;

4) обладают противосудорожным действием;

5) в нетоксических дозах заметно угнетают каломельную гиперсекрецию;

6) обладают двухфазным действием на дыхательный центр, вначале возбуждающим, а затем угнетающим; действие на сосудодвигательный центр выражается умеренным повышением кровяного давления;

7) удлиняют скрытый период флексорного рефлекса и замедляют передачу импульсов с пирамидных путей; глюкозиды же (цимарин, эризимин и строфантин) указанным действием в допустимых нетоксических дозах не обладают.

8) при перфузии изолированного каротидного синуса наблюдается рефлекторное снижение кровяного давления и возбуждение дыхания с последующим его угнетением.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. Физиол. журн. СССР, 17, 6, 1323, 1934. — Аничков С. В. Фармакология процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, Киев, 1935. — Анненков Н. Ботанический словарь, СПб., 1870. — Асратян С. Н. Фармакол. и токсикол., 17, 6, 18, 1954.— Бахтадзе Г. Г. К фармакологии препаратов ландыша. Автореф. дисс., Тбилиси. 1953. — Бехтерев В. М. Обозрение психологии, 9, 679, 1898. — Богоявленский Н. О фармакологическом и клиническом влиянии цветов ландыша на сердце. Дисс., СПб., 1881. — Бубнов Н. А. О физиологическом и терапевтическом действии растения Adonis vernalis на кровообращение. Дисс., СПб., 1880. — Васильева В. В. и др. VIII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. Тезисы докладов, 101, 1955. — Вершинин В. В. Фармакология М., 249, 1952. — Гамбашидзе Н. Б. Материалы к фармакологии адонизида. Автореф. дисс., Тбилиси, 1954. — Закусов В. В. Физиол. журн. СССР, 23, 276, 1937; 26, 5, 1939. — Закусов В. В. Экспериментальные данные по фармакологии центральной нервной системы. Л., 1948. — Иноземцев Ф. И. О народном врачебно-исправном лечении падучей болезни настойкой ландыша. М., 1861. — Коган А. Б. Методика хронического вживления электродов для отведения потенциалов и раздражения мозга. М., 1952. — Котляревский Л. И. Журн. высш. нервн. деят. 1, 5, 753, 1951. — Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 42, 1956. — Ляликов С. И. XII научная сессия, посвященная 50-летию первой русской революции 1905—1907 гг., Кишинев, 1955. — Маслов М. С. Naunyn Schmiedebergs Arch. f. exper. Pathol. u. pharmacol., III, 1/2, 114, 1926. — Парфенов А. П. Врач. газ., 10, 733, 1931. — Петровский Г. А. Клиническая фармакология, Киев, 1956. — Попов Е. В. Тезисы докладов 16-й итоговой научной конференции Днепропетровского гос. мед. ин-та, Киев, 1954. — Савич В. В. Физиол. журн. СССР, 17, 3, 433, 1934. — Турова А. Д. и Бережинская В. В. Медиц. пром. СССР, 5, 40, 1953. — Хрусталева Г. Ф. Тезисы докладов научн. сессии Ин-та акуш. и гинекол. АМН СССР, апрель 1956, Л., 1956. — Шубов М. И. Terap. арх. 2, 59, 1951. — Abdon N. O. a. N. A. Nielsen. Scand. Arch. f. Physiol., 78, 1, 1938. — Heymans C., Jean I., Bauckaert J. et Regnier P. Arch. internat. pharmacodyn. et therap., 44, 31, 1932. — Heymans C. Arch. Exper. Pathol. a. Pharmakol., 216, 1—2, 114, 1952.

ДЕЙСТВИЕ ЭФЕДРИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ В УСЛОВИЯХ ЕЕ УГНЕТЕНИЯ ХОЛИНОЛИТИКОМ

А. И. Митрофанов

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

В наших предыдущих исследованиях (1956) был обнаружен антагонизм между эфедрином и холинолитиками в ганглионарных и нервно-мышечных синапсах. Было необходимо выяснить, не проявится ли антагонизм эфедрина с холинолитиками в действии на центральную нервную систему.

В качестве центрального холинолитика мы применяли дифацил. Методом двигательных пищевых условных рефлексов на белых крысах под влиянием дифацила было обнаружено увеличение скрытого периода условнорефлекторной реакции и увеличение времени пробежки животных, что совпадает с результатами С. С. Крылова (1953, 1955), наблюдавшего снижение положительных условных рефлексов под влиянием дифацила.

В опытах с введением эфедрина в разных дозах (10, 30 и 150 мг/кг) отмечено отрицательное влияние больших доз эфедрина (30 и 150 мг/кг) на двигательные пищевые условные рефлексы крыс, что совпадает с данными Н. А. Левшуновой (1954), наблюдавшей торможение положительных условных двигательных рефлексов у собак под влиянием больших доз эфедрина.

В опытах с комбинированным действием эфедрина (10 мг/кг) и дифацила (60 мг/кг) в подавляющем большинстве увеличение времени скрытого периода условнорефлекторной реакции не наблюдалось, что свидетельствует об ослаблении действия дифацила под влиянием эфедрина на холинореактивные системы коры головного мозга белых крыс.

По мере расширения исследований действия эфедрина на центральную нервную систему были использованы электрофизиологические методы, позволившие судить об изменении электрической активности коры головного мозга под влиянием эфедрина при разных условиях функционального состояния нервных клеток (А.М.Мицкис, 1953; Лонго с соавторами, 1952; В. В. Васильева с соавторами, 1955). Данные А. М. Мицкис весьма убедительно доказывают

стимулирующее действие эфедрина на кору больших полушарий головного мозга кроликов. Данных же о комбинированном действии эфедрина и дифацила и других холинолитиков на электрическую активность коры головного мозга в литературе мы не встретили.

В хронических опытах на кроликах с отведением электрических потенциалов коры головного мозга мы наблюдали следующие изменения. Эфедрин в дозе 4 мг/кг внутривенно на 1—3 минуте вызывал некоторое увеличение вольтажа потенциалов при почти неизменном ритме. Такое увеличение амплитуды биотоков, не сопровождающееся изменением ритма, свидетельствует об умеренном возбуждении коры головного мозга, так как в случае угнетения увеличение амплитуды электрических потенциалов сопровождается значительным урежением ритма (Шэлк и Смит, 1952).

Эфедрин в дозе 8 мг/кг вызывал более отчетливые изменения биотоков, напоминающие изменения при действии эфедрина в количестве 4 мг/кг.

При введении дифацила в количестве 2 и 1 мг/кг на 1-й минуте действия появлялись медленные волны. Такое изменение электрических потенциалов свидетельствует о развивающемся торможении в центральной нервной системе.

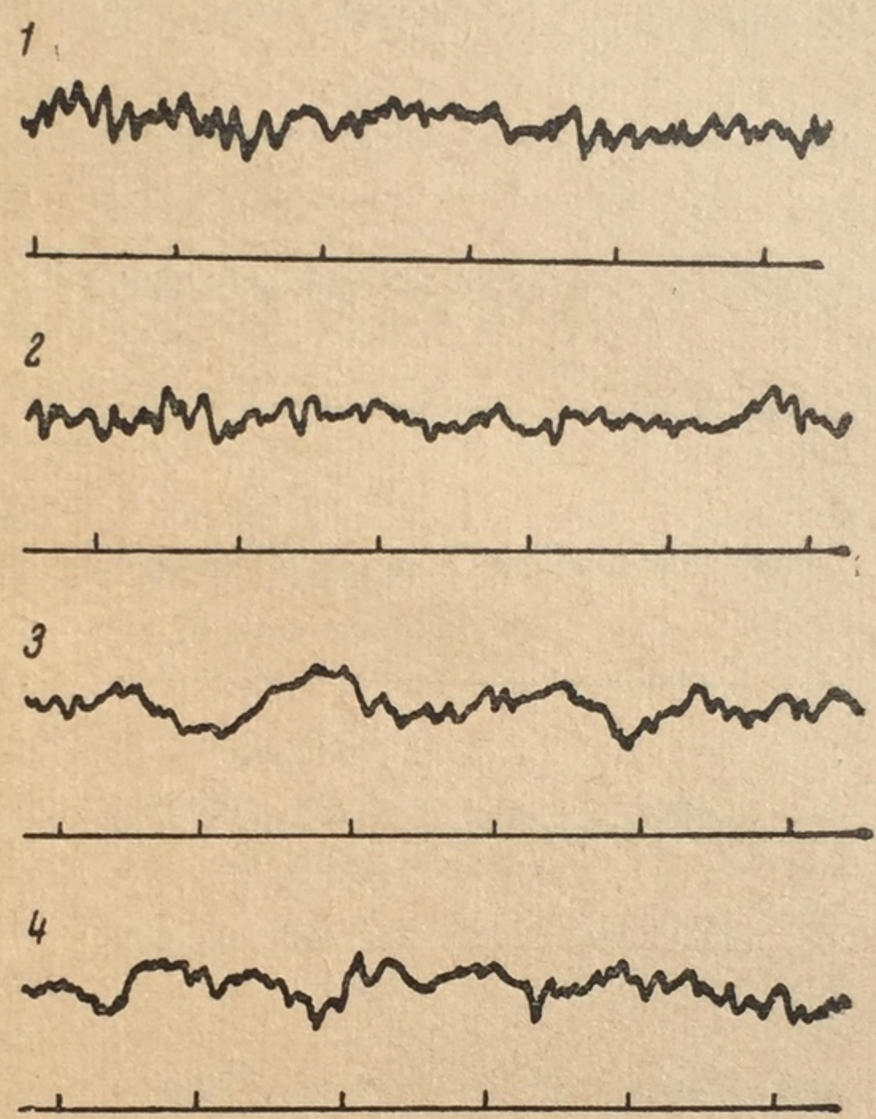


Рис. 1. Действие дифацила на биотоки мозга кролика. Электрокортикограмма.

1 — норма; *2* — дифацил 0,5 мг/кг, 2-я минута действия; *3* — то же, 7-я минута действия; *4* — то же, 52-я минута действия. Отметчик времени 0,1 секунды.

Дифацил в дозе 0,5 мг/кг уже на 2-й минуте вызывал уменьшение амплитуды биотоков и появление медленных волн. К концу опыта амплитуда несколько увеличивалась, но медленные волны сохранялись (рис. 1).

Дифацил (0,5 мг/кг) на фоне эфедрина (8 мг/кг) почти не проявляет своего угнетающего влияния на электрическую деятельность коры головного мозга (медленные волны не появляются). Следовательно, эфедрин устраняет действие дифацила на функциональную активность корковых клеток (рис. 2).

Таким образом, опыты с применением разных методов (условные рефлексы и отведение биотоков коры головного мозга) дали одинаковые результаты; эфедрин и дифацил проявили антагонистическое действие на холинореактивные системы коры головного мозга.

Для исследования комбинированного действия эфедрина и дифацила на стволовую часть головного мозга мы пользовались регистра-

цией биотоков этого отдела мозга. При внутривенном введении децеребрированным кошкам (острые опыты) дифацила в дозе 1 мг/кг на 1—3-й минуте действия наблюдалось снижение электрических потенциалов стволовой части головного мозга с отчетливым урежением ритма в некоторых опытах; появлялись медленные волны. Поскольку уменьшение амплитуды электрических потенциалов и урежение скорости их возникновения указывают на развивающееся снижение функциональной активности клеток, а появление при этом медленных волн — об углублении этого снижения, можно полагать, что дифацил (1 мг/кг) значительно снижает функциональную активность стволовой части головного мозга вследствие развивающейся блокады холинореактивных систем этого отдела головного мозга.

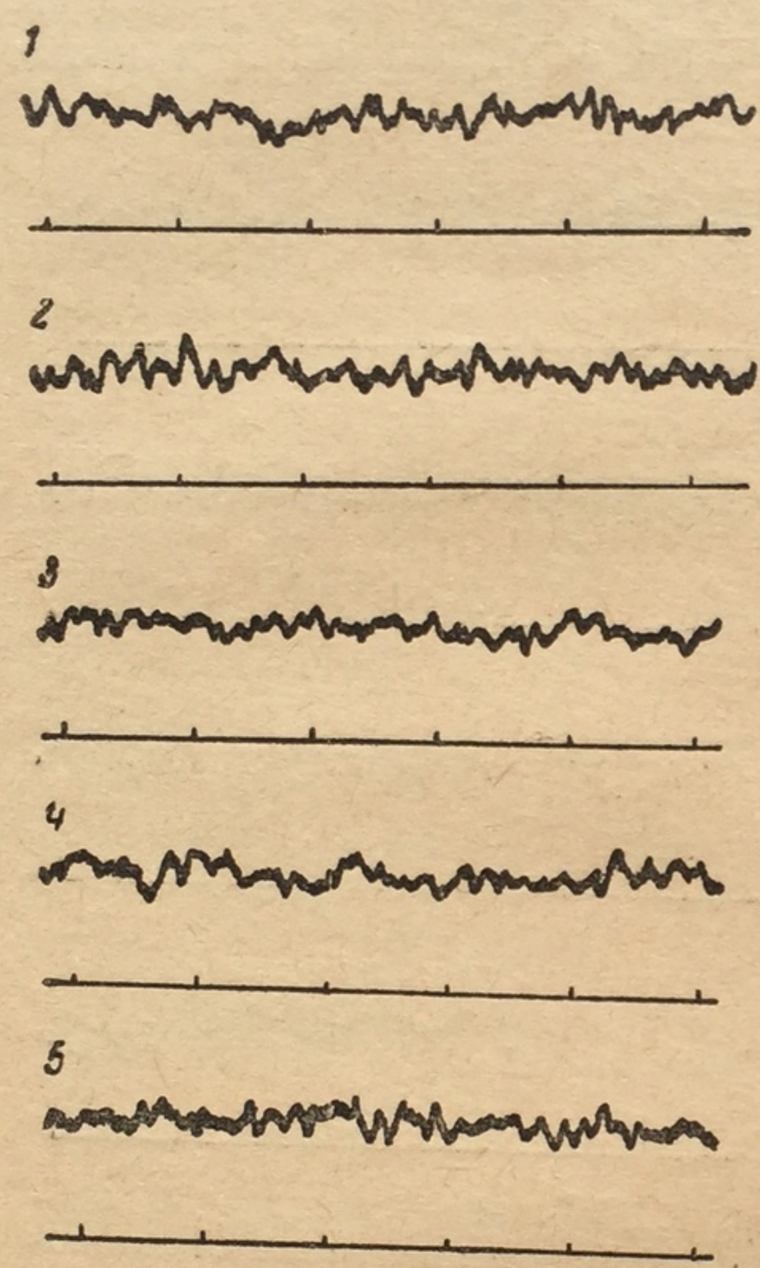


Рис. 2. Действие эфедрина и дифацила на биотоки мозга кролика. Электрокортикограмма.

1 — норма; *2* — эфедрин 8 мг/кг, 1-я минута действия; *3* — дифацил 0,5 мг/кг, 1-я минута действия; *4* — 12-я минута действия дифацила; *5* — 42-я минута действия дифацила. Отметчик времени 0,1 секунды.

При введении дифацила в дозе 0,5 мг/кг изменения электрической активности напоминали таковые при действии препарата в дозе 1 мг/кг, но были выражены несколько слабее. Эфедрин же в различных дозах вызывал более или менее качественно сходное действие. В дозах 0,25 и 2 мг/кг он вызывал на 1-й минуте некоторое уменьшение амплитуды биотоков, а в дозе 4 мг/кг — значительное уменьшение амплитуды и появление медленных волн.

Такое действие эфедрина позволяет предположить, что использованные дозы его являются большими, вызывают отравление, в силу чего развивается уменьшение амплитуды осцилляций. Но это не подтвердилось в наших опытах, так как относительно небольшая доза эфедрина (0,25 мг/кг) сразу же после применения его не увеличивала электрической активности, что непременно наблюдалось бы в случае, если бы он усиливал электрические потенциалы стволовой части головного мозга.

В опытах с одним дифацилом и одним эфедрином в различных дозах мы заметили некоторое сходство в действии указанных средств на электрическую активность ствола мозга. В опытах же с комбинированным действием этих веществ эфедрин (0,25 мг/кг) не изменял характер биотоков, вызванных дифацилом (0,5 мг/кг); в дозе 4 мг/кг

он также не устранял действия дифацила (0,5 мг/кг) на электрическую активность мозга.

В описанных опытах не был обнаружен антагонизм между эфедрином и дифацилом в их действии на электрическую активность стволового отдела головного мозга. Поэтому целесообразно было поставить опыты на собаках с периодической деятельностью пустого желудка и каломельной гиперсекрецией кишки по Тири-Велла, в рефлекторной регуляции которых, как известно, принимает участие стволовая часть головного мозга.

Литературные данные об изучении двигательной функции желудка показывают, что малые дозы эфедрина стимулируют моторику, а большие (20 мг) ее угнетают. На основании этого в соответствии с известным положением о влиянии вегетативной нервной системы на мускулатуру желудка было высказано предположение о том, что малые дозы эфедрина повышают тонус парасимпатического отдела, а большие — симпатического (Марку и Савилеско, 1928; Кинеман и Плант, 1931). Однако действие эфедрина на моторику желудка и секреторную деятельность кишечника изучено недостаточно; данных о комбинированном действии эфедрина и дифацила на эти функции нет.

В наших опытах при внутривенном введении дифацила (4 мг/кг) во время периода работы сокращение желудка прекращалось, последующий период покоя по времени укорачивался, очередной период работы характеризовался более редкими сокращениями. Эфедрин же в дозе 0,5 мг/кг, введенный во время периода работы, уменьшал только силу сокращений желудка, не изменяя существенным образом времени самого периода работы, но зато в 8 опытах из 9 укорачивал последующий период покоя. В опытах с комбинированным действием эфедрина и дифацила эфедрин не изменял влияния дифацила на периодическую деятельность пустого желудка. Следовательно, мы не обнаружили антагонизма между эфедрином и дифацилом.

При внутривенном введении дифацила (4 мг/кг) каломельная гиперсекреция не развивалась; действие препарата сказывалось в течение первого часа и сохранялось в течение второго. Эфедрин (0,5 мг/кг) вызывал торможение отделения сока на каломель. Дифацил (4 мг/кг) с введением через 30 секунд эфедрина (0,5 мг/кг) вызывал более заметное ослабление отделения кишечного сока на каломель, чем при действии одного дифацила. Следовательно, в опытах с каломельной гиперсекрецией мы также не обнаружили антагонизма между эфедрином и дифацилом.

Результаты наших опытов с периодической деятельностью пустого желудка и каломельной гиперсекрецией совпали с результатами по наблюдению за биотоками стволового отдела головного мозга.

Проблема действия эфедрина на продолговатый мозг является важной в связи с физиологическим значением этого отдела центральной нервной системы. Хотя по этому вопросу имеется большая

литература, однако нет указаний о комбинированном действии эфедрина и дифацила и других холинолитиков на бульбарные центры.

Наиболее удобным путем подведения испытуемых веществ к продолговатому мозгу является позвоночная артерия, которая и была использована в наших опытах. При введении в позвоночную артерию децеребрированным кошкам (острые опыты) различных доз эфедрина (320 и 240 γ/кг) повышалось кровяное давление и уменьшалась амплитуда дыхания (в дальнейшем амплитуда восстанавливалась при наличии еще повышенного кровяного давления). При медленном введении в позвоночную артерию дифацила в дозе 1 мг/кг, как правило, наблюдалась двухфазная реакция со стороны дыхания — вначале увеличение, а затем уменьшение амплитуды его с последующим восстановлением иногда выше исходной величины. Со стороны кровяного давления изменения имели непостоянный характер: иногда после введения дифацила кровяное давление сразу снижалось, иногда повышалось. При введении смеси эфедрина (160 γ/кг) и дифацила (1 мг/кг) дыхание изменялось как при действии одного дифацила (вначале амплитуда возрастала, затем уменьшалась и постепенно восстанавливалась); постоянного изменения со стороны кровяного давления не наблюдалось. Предварительное введение эфедрина (160 и 80 γ/кг) не изменяло существенным образом влияние дифацила на дыхание и кровяное давление.

Затем были поставлены опыты по наблюдению за биотоками продолговатого мозга, что позволяло получить более широкую характеристику действия комбинации дифацила и эфедрина на бульбарные центры. При внутривенном введении дифацила в дозе 0,5 мг/кг вначале отмечалось уменьшение амплитуды электрических потенциалов, которая вскоре восстанавливалась; в части опытов увеличение амплитуды осцилляций наблюдалось уже на 1-й минуте действия. В дозе же 1 мг/кг дифацил вначале уменьшал амплитуду биотоков, а затем увеличивал, причем амплитуда достигала иногда величины выше исходной. При увеличении дозы дифацила до 2 мг/кг появлялись медленные волны, свидетельствующие о серьезных функциональных изменениях продолговатого мозга.

Эфедрин вызывал заметное изменение биотоков, начиная с дозы 100 γ/кг, причем наступало незначительное увеличение амплитуды электрических потенциалов, сохранявшееся в первой половине опыта. При введении эфедрина в дозе 1 мг/кг наступало увеличение биотоков на 1-й минуте действия; в середине опыта амплитуда продолжала увеличиваться, оставаясь в конце опыта выше исходной.

При внутривенном введении дифацила (1 мг/кг) во время действия эфедрина (1 мг/кг) биотоки продолговатого мозга изменялись так же, как при введении одного дифацила (амплитуда после введения дифацила вначале уменьшалась). При введении смеси веществ отмечались аналогичные результаты (уменьшение амплитуды). В этих опытах эфедрин не устранял действия дифацила на электрическую активность бульбарных центров.

Отсутствие антагонизма в действии эфедрина и дифацила на стволовой отдел головного мозга и бульбарные центры (судя по биотокам) можно, видимо, объяснить наличием в них холинореактивных систем, отличающихся по некоторым своим свойствам от таковых высшего отдела центральной нервной системы и являющихся более поздним образованием в процессе эволюции организма.

Известное стимулирующее действие эфедрина на дыхание целостного организма зависит, видимо, от косвенного влияния эфедрина, опосредованного через кору головного мозга.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы.

1. Эфедрин и дифацил проявляют антагонистическое действие на холинореактивные системы коры больших полушарий головного мозга (результаты опытов с условными рефлексами и отведением биотоков).

2. В опытах с отведением биотоков стволового отдела головного мозга (результат острых опытов), регистрацией периодической деятельности пустого желудка и каломельной гиперсекрецией (хронические опыты) антагонизма между эфедрином и дифацилом обнаружить не удалось.

3. В опытах с прямым воздействием на бульбарные центры методом введения исследуемых веществ в позвоночную артерию, регистрацией кровяного давления и дыхания и методом отведения биотоков продолговатого мозга антагонизм между эфедрином и дифацилом также не был обнаружен.

ЛИТЕРАТУРА

Васильев В. В., Комендантова М. В., Гаврилюк А. А., Любушин А. А., Нанаева М. Т., Сафонова А. Д., Мицкис А. М., Алтымышев А. А., Меркулов М. Ф. VIII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. Тезисы докладов, 101, 1955. — Крылов С. С. Фармакологическая характеристика некоторых эстеров диэтиламиноэтанола. Дисс., ИЭМ АМН СССР, Л., 1953. — Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, т. 41, 4, 575, 1955. — Левшунова Н. А. Физиол. журн. СССР, т. 40, 4, 389, 1954. — Мицкис А. М. Влияние карбохолина и эфедрина на динамику хлоралгидратного сна. Автореф. дисс., М., 1953. — Митрофанов А. И. Ежегодник ИЭМ АМН СССР, 170. 1956. — Change. J. Pharm. a. Exp. Therap., 87,3, 214, 1946. — Kinnaman J. H. a. O. H. Plant. J. Pharm. a. Exp. Therap., 43, 3, 477, 1931. — Longo V. G., G. P. von Berger. a. Bovet D. J. Pharm. a. Exp. Therap., 111, 3, 349, 1954. — Marcou L. et A. Savilesco. Compt. rend. Soc. de Biol., 98, 3, 243, 1928. Shallek W. a. T. Smith. J. Pharm. a. exp. Therap., 104, 3, 291, 1952.

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТУБАЗИДА (ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ) НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

М. А. Витолиня

Кафедра фармакологии (зав. — проф. М. Л. Беленький) Рижского медицинского института

Среди средств для химиотерапии туберкулеза за последние несколько лет особую популярность приобрели гидразид изоникотиновой кислоты и ряд его производных. Они отличаются выраженной избирательностью действия в отношении *Mycobact. tuberculosio,* проявляя in vitro более высокую туберкулостатическую активность, чем стрептомицин. Для многих штаммов туберкулезной палочки пороговая бактериостатическая концентрация гидразида изоникотиновой кислоты составляет 0,01 γ/мл (Нокс, Кинг, Вудроф, 1952). Весьма ценна его высокая всасываемость из желудочно-кишечного тракта, что позволяет даже при лечении туберкулезного менингита довольствоваться применением внутрь.

В СССР синтез гидразида изоникотиновой кислоты осуществлен М. Н. Щукиной (1952) во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте в Москве, а также С. А. Гиллером, Лидак, Берклав и Тарвид (1952) в Институте лесотехнических проблем АН Латв. ССР в Риге. Это соединение названо тубазидом. По сравнению с другими химиотерапевтическими противотуберкулезными средствами он хорошо переносим.

На основании большого опыта лечения туберкулеза идентичным препаратом (изониазидом) в США сообщают, что побочные эффекты при его применении развиваются реже, чем при применении других противотуберкулезных средств (стрептомицина и тиосемикарбозонов). Однако все же у 5 % больных, леченных изониазидом, отмечались более или менее выраженные токсические эффекты, а у 1% больных выраженность побочных эффектов заставляла прерывать применение этого препарата (Робсон и Киле, 1956).

Механизм судорожного действия тубазида

Среди токсических эффектов при применении тубазида обращают внимание поражения центральной нервной системы, проявляющиеся в приступах клоникотонических судорог. Влияние тубазида на

центральную нервную систему изучается нами, начиная с 1953 г., на кафедре фармакологии Рижского медицинского института.

Токсическое действие тубазида на центральную нервную систему мы испытывали на белых мышах, крысах, кроликах, морских свинках и кошках. Во всех случаях картина отравления была в общем однотипна.

Независимо от пути введения тубазида и его дозы между моментом введения и появлением токсических симптомов проходит довольно длительный латентный период (25—40 минут). Затем внезапно возникает приступ клонических судорог, переходящих в тетанические. У мышей наступлению судорог предшествует кратковременный стремительный бег, у кроликов и морских свинок — общее беспокойство и грызущие движения, у кошек — явления моторного возбуждения. Приступы судорог могут повторяться по несколько раз; в промежутках между ними животные находятся в состоянии прострации. У мышей и крыс смертельный исход обычно наступает во время судорожного приступа (нередко первого), у остальных животных — обычно в межсудорожном периоде при явлениях постепенного угасания дыхания.

Опыты на белых мышах показали, что отравления тубазидом, сопровождающиеся судорогами, в большинстве случаев заканчиваются смертельным исходом. Об этом можно судить по тому, что при внутрибрюшинном введении $ЛД_{50}$ для тубазида на белых мышах составляет 212,7 мг/кг, а $СД_{50}$ (доза, вызывающая судороги у 50% подопытных животных) — 184,2 мг/кг.

В ходе опытов выяснилось, что после введения мышам тубазида в дозах, еще не вызывающих судорог, у них могут быть спровоцированы судорожные приступы, а вместе с тем и смертельные исходы под влиянием звукового раздражителя (электрический звонок), интенсивность которого недостаточна для вызывания судорог у контрольных мышей.

В результате изучения на крысах механизма судорог от воздействия звукового раздражителя Л. В. Крушинский (1954) полагает, что судороги зависят от срыва тормозных процессов в центральной нервной системе и что ослабление процесса торможения является важнейшим условием для возникновения двигательного возбуждения и последующего судорожного припадка на звуковое раздражение.

Эти данные позволили предположить, что алкоголь как яд, прежде всего ослабляющий тормозные процессы (П. М. Никифоровский, 1910), должен способствовать возникновению судорожных приступов у мышей, получивших тубазид, при воздействии на них звукового раздражителя. Для проверки этого предположения нами были поставлены специальные опыты, в которых мышам вводили внутрибрюшинно тубазид в субконвульсивных дозах (60 или 80 мг/кг) и одновременно 10% раствор алкоголя в дозах от 0,06 до 0,2 мл на 20 г веса. Эти животные вместе с контрольными, получавшими только тубазид, одновременно подвергались воздействию звукового раздражителя. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние звукового раздражителя на возникновение судорог у мышей, получивших субконвульсивные дозы тубазида и алкоголя

Дозы тубазида (мг/кг)	Дозы 10% алкоголя (мл/20 г)	Количество мышей		Из них погибло в судорогах под влиянием воздействия звукового раздражителя		Гармоническая средняя продолжительность выживания в минутах для мышей	
		подопытных	контрольных	подопытных	контрольных	подопытных	контрольных
80	0,06	10	10	1	1	970	150
80	0,1	25	25	6	5	90	102
80	0,15	10	10	5	6	88	39
80	0,2	3	3	2	2	78	45
60	0,2	5	5	1	2	350	105

Видно, что алкоголь не оказал заметного влияния на смертность подопытных животных. Что касается длительности выживания мышей, то у подопытных она оказалась даже больше, чем у контрольных.

Влияние алкоголя на течение отравления тубазидом мы испытали также (не применяя звукового раздражителя) в условиях введения животным больших доз тубазида (160 мг/кг). И при этом алкоголь существенно не влиял на исход отравления. Аналогичные результаты получены также в опытах на кроликах.

Мы испытали также влияние бромида натрия как средства, усиливающего тормозные процессы (П. М. Никифоровский, 1910), на течение острого отравления тубазидом. Как в острых опытах с введением подопытным мышам тубазида в дозе 200 мг/кг и бромида натрия в дозе 1000 мг/кг, так и в «хронических» экспериментах, в которых до введения тубазида мышам в течение 10 дней ежедневно скармливалось с пищей 50 мг/кг бромида натрия, последний не влиял ни на течение, ни на исход отравления тубазидом.

В специальных экспериментах мы испытали также влияние средств, усиливающих возбудительные процессы в центральной нервной системе (кофеин, фенамин), на судорожное действие тубазида. Оказалось, что под их влиянием имеет место некоторое понижение выносливости животных к тубазиду, проявляющееся как в повышении частоты судорог, так и в уменьшении гармонической средней продолжительности выживания у подопытных животных. Это позволило предположить, что возникающие при отравлении тубазидом судороги зависят от усиления процессов иррадиации возбуждения в центральной нервной системе и что этому процессу иррадиации способствуют воздействия, усиливающие возбудительный процесс; воздействием на силу тормозного процесса, по нашим данным, невозможно оказать существенного влияния на течение отравления тубазидом. Наши данные о влиянии звукового раздра-

жителя на течение и исход острого отравления тубазидом свидетельствуют о том, что тубазид способствует иррадиации возбуждения с центральных концов слухового анализатора на двигательные зоны головного мозга.

Представляло интерес выяснить, из каких других образований в центральной нервной системе может возникать под влиянием тубазида иррадиация возбуждения на двигательные зоны, ведущая к развитию судорожного приступа.

Прежде всего мы занялись вопросом о возможности провоцирования судорог у животных, отравленных тубазидом, при раздражении двигательного анализатора. Опыты ставились на белых мышах, которые после введения им тубазида помещались в большой сосуд, наполненный водой, что вынуждало животных к совершению непрерывных плавательных движений. Одновременно проводились контрольные наблюдения над мышами, получившими те же дозы тубазида, но помещенными под стеклянный колпак. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние тубазида на частоту судорог у мышей при раздражении двигательного анализатора

Доза тубазида (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей					
	подопытных	контрольных	у которых наблюдались судороги		погибших	
			подопытных	контрольных	подопытных	контрольных
130	6	6	1	0	0	0
160	6	6	1	1	1	1
250	6	6	3	5	4	5

Видно, что импульсы, поступающие в центральную нервную систему из проприоцепторов скелетной мускулатуры, не оказывают существенного влияния на течение интоксикации тубазидом и не провоцируют судорожных приступов. Таким образом, в этих опытах мы не могли обнаружить влияния тубазида на иррадиацию возбудительного процесса с коркового конца двигательного анализатора. Вместе с тем нами были сделаны некоторые наблюдения, что поступающие из проприоцепторов скелетной мускулатуры импульсы оказывают определенное влияние на картину отравления тубазидом.

Согласно наблюдениям Н. А. Иванова (1910) у кроликов, отравленных стрихнином, приступ тетанических судорог можно оборвать раздражением седалищного нерва индукционным током. Как показал С. М. Дионесов (1953), сильные проприоцептивные раздражения, вызывая глубокое парабиотического типа торможение центральной

нервной системы, препятствуют возникновению стрихнинного тетануса у морских свинок.

Заинтересовавшись вопросом, оказывает ли такое парабиотическое торможение влияние на течение отравления большими дозами тубазида, мы поставили ряд опытов на кроликах. Кроликов привязывали к операционному столику. Отпрепаровывали бедренный нерв и помещали его на электроды, соединенные со вторичной обмоткой индукционной катушки, первичная обмотка которой питалась током напряжения в 5 V от трансформатора, включенного в осветительную сеть. Тубазид вводили внутрибрюшинно как подопытным, так и контрольным животным в дозе 130 мг/кг, которая, как было выяснено в предыдущих опытах, всегда приводит кроликов к гибели. Раздражали бедренный нерв в течение 10 секунд: первый раз через 30 секунд после введения тубазида, а в дальнейшем — через каждые 10—15 минут в течение 2—2½ часов. В конце опыта все подопытные животные оставались живыми и по поведению не отличались от нормальных. Однако нас поразило, что так же вели себя и контрольные животные, которые на протяжении всего опыта (3—4 часа) находились также привязанными к операционному столику в вытянутом положении. Следовательно, благополучный исход отравления тубазидом у подопытных кроликов вовсе не был результатом проприоцептивного раздражения, а, видимо, являлся следствием того, что в процессе отравления животные находились в фиксированном положении на операционном столике.

Это предположение было проверено в специальной серии опытов на кроликах. Подопытных животных привязывали к операционному столику, а контрольных оставляли на свободе (в ящике или в клетке). Тубазид вводили в одинаковых дозах (от 130 до 200 мг/кг) как подопытным, так и контрольным кроликам внутрибрюшинно. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние фиксированного положения кроликов на течение и исход острого отравления тубазидом

Дозы тубазида (мг/кг)	Количество кроликов					
	подопытных	контрольных	у которых наблюдались судороги		погибших	
			подопытных	контрольных	подопытных	контрольных
130	3	2	3	2	0	2
150	2	2	2	2	0	2
170	2	2	2	2	0	2
200	2	2	2	2	0	2

Видно, что все кролики, получившие смертельные дозы тубазида, но фиксированные в вытянутом положении, остались живы,

тогда как все находившиеся на свободе погибли. Эти результаты можно объяснить различными причинами. Можно думать, что привязанные к столику кролики не погибли под влиянием абсолютно смертельных доз тубазида потому, что они были лишены возможности совершать активные движения, а возможно, что гибель подопытных животных была предотвращена вынужденным и несвойственным кролику положением на спине с вытянутыми конечностями. При этом нужно полагать, что из проприоцепторов поступают мощные потоки афферентных импульсов к соответствующим отделам центральной нервной системы, создавая в них состояние торможения. Мы склонны считать более правильным второе предположение, поскольку первое нами было исключено дополнительным экспериментом. Двум кроликам введено внутрибрюшинно по 150 мг/кг тубазида, после чего они тотчас были помещены под стеклянные колпаки, размер которых исключал возможность активных движений. Несмотря на это, через 2 часа оба кролика погибли.

Итак, мы приходим к заключению, что влияние афферентных импульсов с проприоцепторов на течение отравления тубазидом зависит от характера этой импульсации. Если проприоцептивные импульсы, возникающие при мышечной работе, как это имеет место у мышей, совершающих плавательные движения, не влияют на течение отравления тубазидом, то импульсы, поступающие с проприоцепторов при принудительном растяжении мышц, тормозят развитие тубазидного отравления и предотвращают смертельные исходы от абсолютно смертельных доз тубазида.

Далее мы испытали влияние на течение отравления тубазидом раздражения вестибулярного анализатора. Опыты ставились на белых мышах, разделенных на 3 группы. Первая группа после внутрибрюшинного введения тубазида (110 или 130 мг/кг) помещалась в применяемый в бактериологической практике аппарат для встряхивания пробирок, который встряхивался в течение 10 минут через 40 минут после введения тубазида; в дальнейшем в течение 2 часов мыши подвергались «укачиванию» в этом аппарате с 10-минутными интервалами каждый раз в продолжение 10 минут. Вторая группа мышей после введения той же дозы тубазида оставлялась в стеклянной банке, третья же, без введения тубазида, подвергалась «укачиванию» вместе с мышами первой группы. Результаты опытов представлены в табл. 4.

Следовательно, укачивание мышей, получивших тубазид, существенно не отразилось на исходе отравлений, и нет данных, что раздражение вестибулярного анализатора в какой-либо мере влияет на течение интоксикации тубазидом.

Влияние тубазида на иррадиацию возбудительного процесса из рвотного центра мы наблюдали на интактных кошках. Животным вводился внутрибрюшинно тубазид (25—50 мг/кг) и подкожно апоморфин (1,5—3 мг/кг). Оказалось, что провоцирования судорог в результате возбуждения рвотного центра под влиянием апоморфина не наступало. Наблюдались лишь крайне резко выраженные

Таблица 4

Влияние раздражения вестибулярного анализатора на исход отравления тубазидом

Дозы тубазида (мг/кг)	Количество мышей								
	в группах			у которых наблюдались судороги			погибших		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
110	18	18	6	5	2	0	3	1	0
130	18	18	6	9	5	0	4	3	0

явления общего двигательного возбуждения, которые, впрочем, могут быть отнесены и за счет действия самого апоморфина.

Вопрос о влиянии тубазида на иррадиацию возбуждения с дыхательного центра изучался нами на кошках, децеребрированных на уровне границы между зрительными буграми и передними буграми четверохолмия. Животных трахеотомировали, и при помощи капсулы Марея, соединенной с боковым отводом трахеальной канюли, у них регистрировалось дыхание. На одной из задних конечностей рассекалась кожа над задней поверхностью области голеностопного сустава и отпрепаровывалось ахиллово сухожилие, которое перевязывалось длинной нитью и перерезалось ниже лигатуры. Центральный конец перерезанного сухожилия при помощи этой нити, перекинутой через блок, соединялся с коротким плечом пишущего рычажка, перо которого располагалось по вертикали точно под пером рычажка капсулы Марея и отмечало на кимограмме ровную горизонтальную линию. Животному вводился внутрибрюшинно тубазид в дозе 180 мг/кг. Через 1—1½ часа наступали ритмические сокращения икроножной мышцы, совершенно синхронно с дыхательными движениями (рис. 1). Далее мы наблюдали, что возбуждение дыхания, вызванное введением ацетилхолина, цититона, цианида калия или коразола, приводило к резкому усилению синхронных с дыханием ритмических сокращений икроножной мышцы; в некоторых случаях подобные воздействия провоцировали наступление судорожного приступа (рис. 2). Следовательно, тубазид способствует иррадиации возникающих в дыхательном центре импульсов на подкорковые двигательные центры.

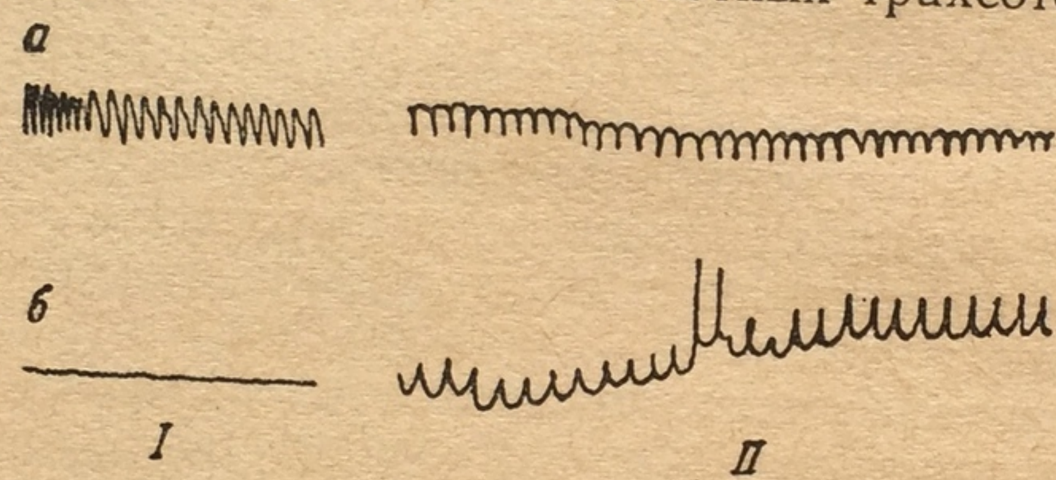


Рис. 1. Регистрация дыхания и сокращений икроножной мышцы кошки до (*I*) и после (*II*) введения тубазида (180 мг/кг). Децеребрированная кошка.

а — дыхание; *б* — сокращения икроножной мышцы.

Наблюдали мы также повышение рефлекторной возбудимости дыхательного центра под влиянием токсических доз тубазида. Животные, отравленные тубазидом, реагировали на введение ацетилхолина, цититона и цианида натрия более сильным возбуждением дыхания, чем до введения тубазида (рис. 3). Усиления реакции на введение коразола при этом не отмечалось.

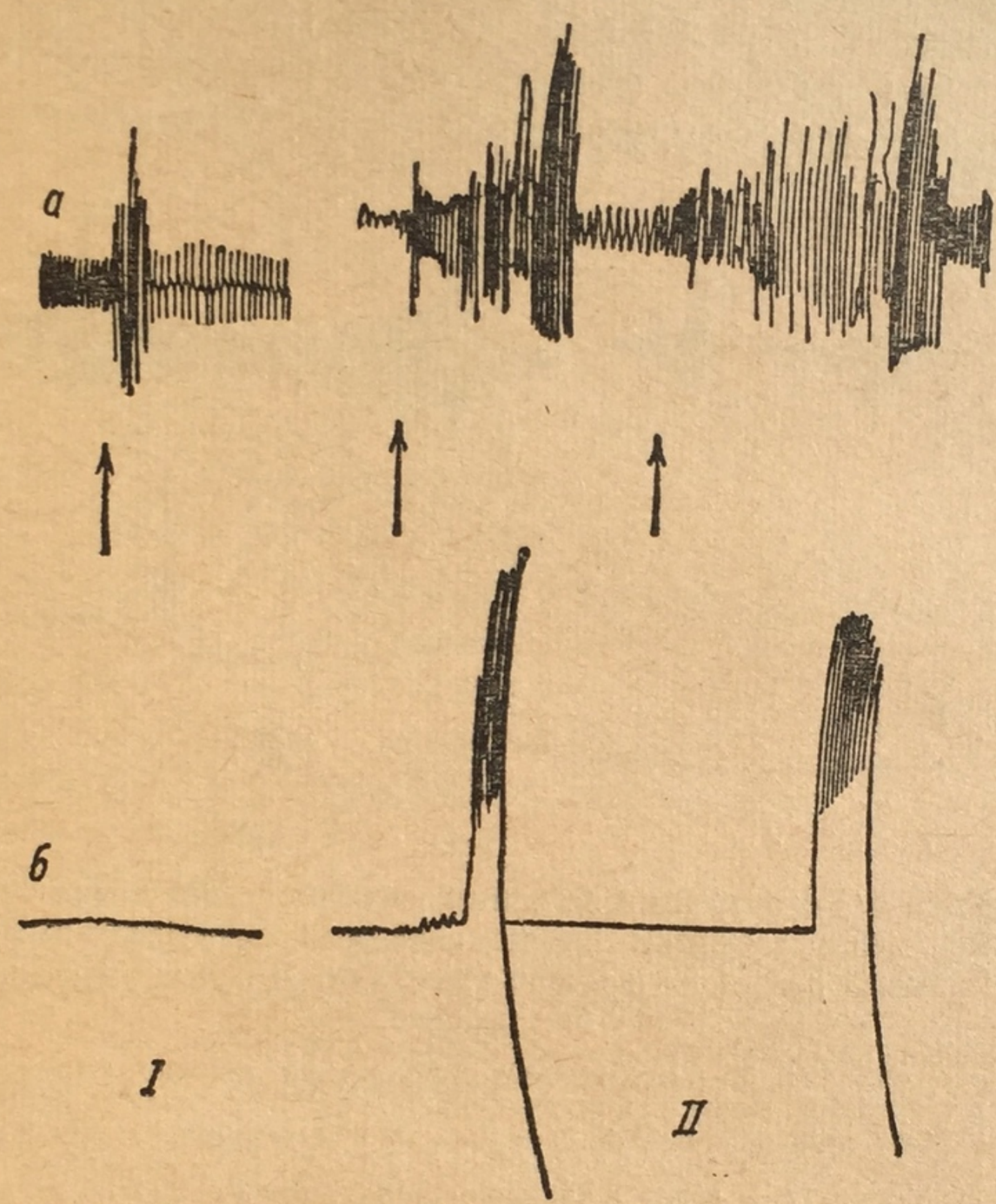


Рис. 2. Регистрация дыхания и сокращений икроножной мышцы кошки после введения цититона до и после тубазида. Децеребрированная кошка.

а — дыхание; *б* — сокращение икроножной мышцы. Стрелками показаны моменты внутривенного введения цититона (0,1 мл 5% раствора). *I* — до введения тубазида; *II* — через 1 час 40 минут после внутрибрюшинного введения тубазида (180 мг/кг).

Влияние тубазида на иррадиацию возбуждения с чувствительных ядер блуждающего нерва мы также наблюдали на кошках, децеребрированных на уровне границы между зрительными буграми и передними буграми четверохолмия. У животных регистрировалось кровяное давление в общей сонной артерии, дыхание и тонус икроножной мышцы. Блуждающий нерв перерезался на шее, и центральный его отрезок помещался на электроды, соединенные со вторичной обмоткой индукционной катушки, первичная обмотка которой питалась током в 5 V от трансформатора, включенного в осветительную сеть. Животным вводился внутрибрюшинно тубазид в дозе 180 мг/кг. До введения тубазида электрическое раздражение

центрального отрезка блуждающего нерва вызывало лишь изменения со стороны дыхания и кровяного давления; миограф, соединенный с ахилловым сухожилием, записывал при этом ровную горизонтальную линию. Через 1—1½ часа после введения тубазида раздражение центрального отрезка блуждающего нерва наряду с изменениями со стороны дыхания и кровяного давления вызывало также сокращение икроножной мышцы (рис. 4). Поэтому можно утверждать, что тубазид способствует иррадиации возбуждения с чувствительных ядер блуждающего нерва. Однако провоцирования

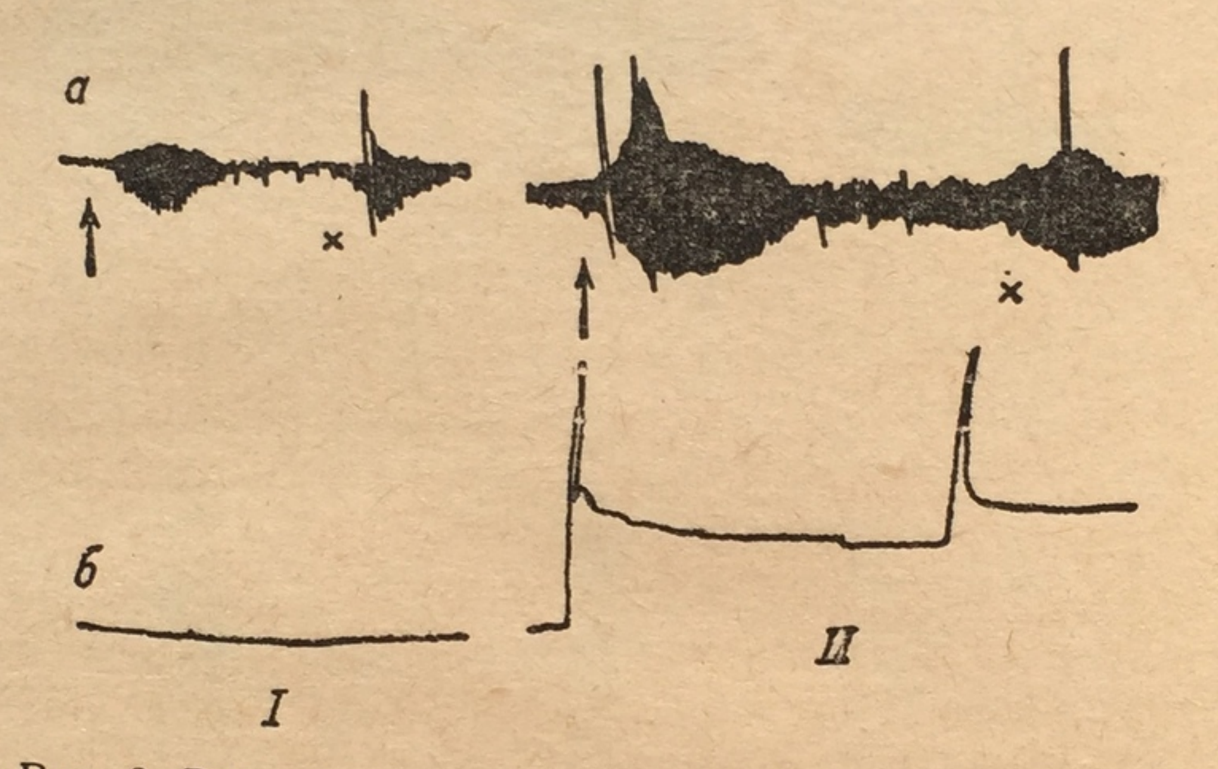


Рис. 3. Регистрация дыхания и сокращений икроножной мышцы кошки после введения ацетилхолина и цианида калия до и после тубазида. Децеребрированная кошка.

а — дыхание; *б* — сокращение икроножной мышцы. Стрелками показан момент внутривенного введения ацетилхолина (0,2 мл раствора 10^{-6}); x — момент внутривенного введения цианида калия (0,5 мл раствора $2 \cdot 10^{-4}$). *I* — до введения тубазида; *II* — через 1 час после внутрибрюшинного введения тубазида (180 мг/кг).

судорожных приступов в результате раздражения центрального отрезка блуждающего нерва мы не наблюдали.

В совместной работе с М. Л. Беленьким (1954) мы пришли к заключению, что наиболее чувствительным к тубазиду отделом центральной нервной системы является кора головного мозга. В использованных в этой работе дозах тубазид не вызывал типичных судорог у животных, децеребрированных на уровне границы между передними и задними буграми четверохолмия.

Для разрешения вопроса, может ли тубазид в более высоких дозах вызывать судороги у животных с сохраненным только спинным мозгом, нами были поставлены опыты на кошках с перерезанным спинным мозгом под продолговатым (животные переводились на искусственное дыхание). В одних случаях тубазид (200 мг/кг) вводился спинальному животному, в других же — децеребрированному, у которого после наступления судорог перерезался спинной мозг. Оказалось, что от высоких доз тубазида судороги возникают

и у спинальных животных и что перерезка спинного мозга под продолговатым не обрывает судорожного приступа, развившегося в результате отравления тубазидом.

Очевидно, что в токсических дозах тубазид влияет на все отделы центральной нервной системы. Однако различные ее отделы отличаются различной степенью чувствительности к тубазиду. Наиболее чувствительна кора головного мозга, менее — подкорковые образования и еще меньше — спинной мозг. Облегчая иррадиацию возбудительного процесса в центральной нервной системе, тубазид вызывает судороги в результате распространения возбуждения лишь из определенных нервных центров. В наших опытах легче всего судорожные припадки провоцировались иррадиацией возбуждения с корковых концов слухового анализатора, слабее — с дыхательного центра; с чувствительных ядер блуждающих нервов возбуждение бесспорно иррадиировалось на двигательные зоны, но судорог при этом не наступало. Не провоцировались судорожные приступы также при возбуждении рвотного центра и центральных концов вестибулярного и двигательного анализаторов.

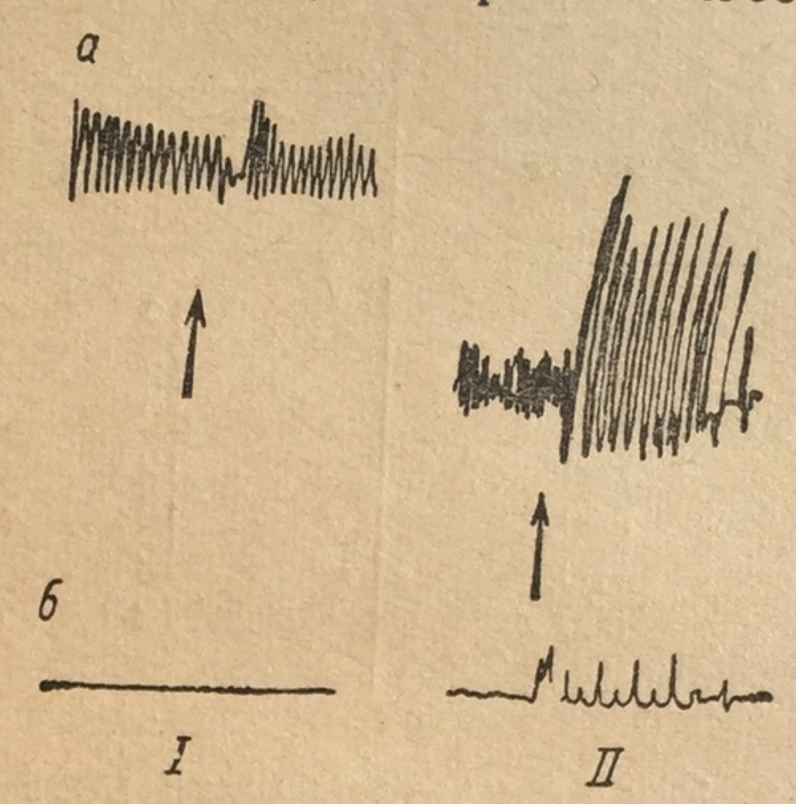


Рис. 4. Регистрация дыхания и сокращений икроножной мышцы кошки при электрическом раздражении центрального отрезка перерезанного на шее правого блуждающего нерва до и после введения тубазида. Децеребрированная кошка.

а — дыхание; *б* — сокращения икроножной мышцы. Стрелками показан момент электрораздражения (5 секунд). *I* — до введения тубазида; *II* — через 1 час 40 минут после внутрибрюшинного введения тубазида (180 мг/кг).

Экспериментальная профилактика и терапия острых отравлений тубазидом

В совместной работе с М. Л. Беленьким было обнаружено, что этаминал (нембутал) в дозах, способствующих наступлению запредельного торможения, препятствует возникновению судорог и предотвращает смертельные исходы при отравлении тубазидом. Аналогичные наблюдения опубликовали в зарубежной литературе Блемарк, Чармихаел, Лаваль (1953). Этот факт мы подвергли подробному изучению.

Опыты ставились на белых мышах, которым тубазид вводился внутрибрюшинно в дозах от 200 до 800 мг/кг; каждая доза испытывалась на 12 мышах. Этим же животным через 30—40 минут после тубазида вводился подкожно этаминал в дозе 10 мг/кг. На протяжении опыта инъекции этаминала в тех же дозах повторялись 3—4 раза. В этих условиях этаминал не вызывал у мышей перехода в боковое положение. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Уменьшение токсичности тубазида под влиянием амитал-натрия

Доза тубазида в (мг/кг)	Количество мышей		
	подопытных	у которых наблюдались судороги	погибших
200	12	0	0
300	12	4	3
400	12	10	7
500	12	11	9
600	12	7	6
700	12	12	11
800	12	12	12

Эти результаты были подвергнуты статистической обработке по методу «накопления частот», в результате чего получены кривые частот судорожного действия и смертности (рис. 5) под влиянием испытанных доз тубазида в условиях введения подопытным мышам этаминала. Интерполированием определены в этих условиях величины доз тубазида, вызывающих судороги ($СД_{50}$) и смертельные исходы ($ЛД_{50}$) у 50 % подопытных мышей. $СД_{50}$ оказалось равной 366,7 мг/кг, а $ЛД_{50}$ — 439,5 мг/кг. У мышей, не получавших этаминала, эти величины составляли соответственно 184,2 и 212,7 мг/кг. Следовательно, под влиянием снотворных доз этаминала токсичность тубазида на центральную нервную систему резко ослабевает.

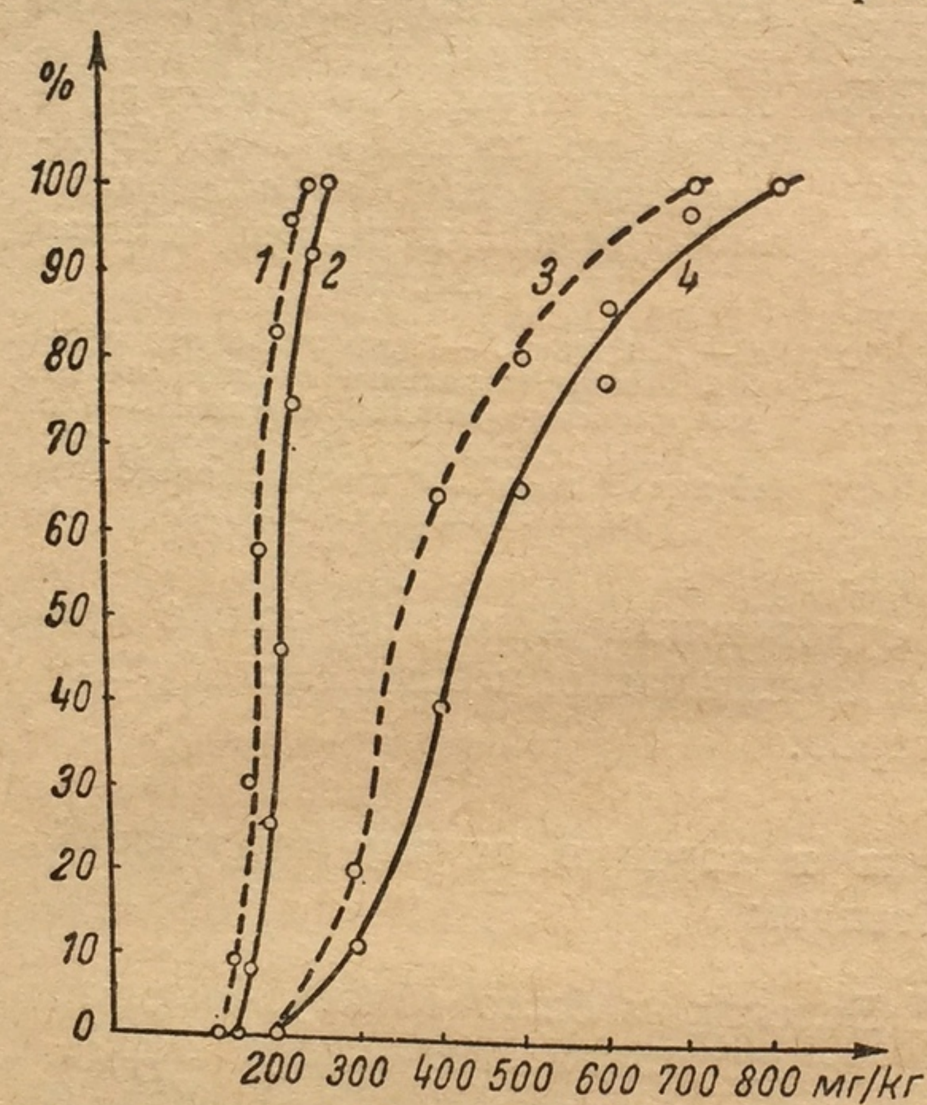


Рис. 5. Влияние профилактического подкожного введения этаминала на течение и исход острого отравления тубазидом (на белых мышах).

По оси абсцисс — дозы тубазида в мг/кг, введенные внутрибрюшинно, по оси ординат — частота возникновения судорог (*1* и *3*) и смертельных исходов (*2* и *4*) в процентах; *1* и *2* — кривые контрольных мышей; *3* и *4* — кривые мышей, получивших предварительно этаминал.

В опытах на 2 кроликах и 2 кошках мы проверили действие барбитуратов при остром отравлении тубазидом. Одному из кроликов тубазид был введен внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг, другому—250 мг/кг, кошкам — 50 и 100 мг/кг. В качестве барбитурата был взят гексенал, как быстро и кратко действующее средство. Он вводился кроликам внутривенно, а кош-

кам — внутрибрюшинно, на высоте картины интоксикации, когда животные находились в состоянии тяжелых судорог. Одному кролику было введено 2 мл, другому—5 мл 2% раствора гексенала, кошкам: одной — 10 мл, а другой — 12 мл 1% раствора. Эти дозы вызывали кратковременный наркоз. Все животные после применения гексенала выжили. Следовательно, можно утверждать, что барбитураты являются мощными профилактическими и лечебными средствами борьбы с токсическим влиянием тубазида на центральную нервную систему.

Для решения вопроса, является ли защитное действие барбитуратов при интоксикациях тубазидом особенностью, присущей только этой химической группе соединений, или же и другие нелетучие наркотики могут оказывать подобное защитное действие, мы испытали влияние на течение и исход отравлений тубазидом хлоралгидрата, нелетучего наркотика, химически далеко стоящего от барбитуратов. К тому же в отличие от барбитуратов в снотворных дозах, выраженно влияющих на подкорковые образования головного мозга, хлоралгидрат является наркотиком, при соответствующей дозировке проявляющим относительную избирательность действия в отношении коры головного мозга (Пик, 1927; В. В. Савич, 1935; Л. Г. Меркулов, 1935; М. М. Николаева, 1943).

Белым мышам вводили внутрибрюшинно тубазид (в виде 2% раствора) в дозах от 200 до 700 мг/кг и через 15 минут тем же путем хлоралгидрат (в виде 0,5% раствора) всякий раз по 200 мг/кг. В контрольных опытах мы убедились в том, что в этой дозе хлоралгидрат вызывает у мышей не очень глубокий сон продолжительностью около 1 часа. Эта же доза хлоралгидрата, введенная мышам, получившим тубазид в дозах 200—300 мг/кг, вызывала значительно более слабый снотворный эффект; на мышах, получивших тубазид в дозах 400—500 мг/кг, вовсе не оказывала снотворного действия, а у мышей, получивших тубазид в дозе 600 мг/кг, обусловливала глубокий сон, переходящий в состояние наркоза, длительностью в 2—5 часов. Некоторые мыши в этом состоянии погибали. Следовательно, тубазид в меньших дозах препятствует наркотическому действию хлоралгидрата, а в больших, напротив, потенцирует это действие. Каждая доза тубазида испытывалась на 12 мышах. При этом мы учитывали количество мышей, у которых наблюдались судороги, количество погибших мышей и время наступления смертельного исхода, что позволило вычислить гармоническую среднюю длительности выживания мышей. Результаты представлены в табл. 6.

Видно, что хлоралгидрат понижает смертность подопытных животных от тубазида и резко увеличивает среднюю гармоническую продолжительности выживания мышей, отравленных большими дозами тубазида, но только незначительно понижает частоту возникновения судорог. При обработке этих данных по методу Беренса величина $ЛД_{50}$ для тубазида на мышах, получивших хлоралгидрат, оказалась равной 479 мг/кг, а $СД_{50}$ — 256 мг/кг. Если сопоставить

Таблица 6

Влияние тубазида на наркотическое действие хлоралгидрата

Доза тубазида (мг/кг)	Доза хлоралгидрата (мг/кг)	Количество мышей			Гармоническая средняя продолжительности жизни в минутах
		подопытных	у которых наблюдались судороги	погибших	
100	200	12	0	0	∞
200	200	12	7	0	∞
300	200	12	11	1	1368
400	200	12	11	7	390
500	200	12	12	8	364
600	200	12	4	3	1750
700	200	12	12	12	196

эти величины с соответствующими величинами для мышей, с которыми не проводилось никаких профилактических мероприятий (212,7 и 184,2 мг/кг), то совершенно очевидно, что и хлоралгидрат защищает мышей от токсического действия тубазида.

Была также испытана возможность предупреждения судорожного действия тубазида дифенином — противосудорожным средством, не оказывающим снотворного действия. В течение 30 дней подопытные мыши получали ежедневно с пищей 25 мг/кг дифенина; эта доза, по нашим данным, была хорошо переносима (доза 50 мг/кг вызывала через несколько дней явления интоксикации). Затем на этих мышах была определена величина $ЛД_{50}$ для тубазида, которая оказалась равной 236 мг/кг; у контрольных животных эта величина составляла 218,3 мг/кг. Следовательно, дифенин на исход отравления тубазидом существенного влияния не оказывает. Однако, как оказалось, длительность выживания отравленных мышей под влиянием дифенина значительно возрастала.

Случайно столкнувшись с фактом, что атропинизированные морские свинки переносят смертельные дозы тубазида, мы проверили его в опытах на 6 морских свинках. Всем животным был введен внутрибрюшинно тубазид в дозе 200 мг/кг, а 3 из них, кроме того, подкожно и атропин в количестве 100 мг/кг. Атропинизированные морские свинки выжили, тогда как животные, не получившие атропина, погибли. При этом отмечалось, что у атропинизированных морских свинок судорожное действие тубазида было выражено значительно слабее, чем у не получивших атропина.

Влияние атропина на течение острого отравления тубазидом мы проверили также в опытах на 20 белых мышах, 5 кроликах и 1 кошке. Однако у этих животных мы не могли отметить влияния атропинизации на течение и исход отравления.

Следовательно, профилактическое действие атропина при остром отравлении тубазидом мы наблюдали только на морских свинках, что, вероятно, зависит от каких-то особенностей влияния атропина на центральную нервную систему этого вида животного.

Влияние витаминизации на выносливость белых мышей к тубазиду

В комплексном лечении туберкулеза значительное место отводится витаминным препаратам. Поэтому интересно, как отражается насыщение организма витаминами на его выносливость к химиотерапевтическим противотуберкулезным средствам. Мы решили изучить влияние некоторых витаминов на выносливость организма к тубазиду.

Опыты ставились на белых мышах весом 18—25 г, разделенных на 5 групп, но содержавшихся в одинаковых условиях и на одинаковом пищевом рационе. Мыши 1 группы витаминных препаратов не получали и служили контрольными. Остальные мыши получали ежедневно витаминные препараты в дозах, превышающих в 2½ раза суточную потребность в данном витамине (см. Д. Вулли, 1954): мыши II группы получали никотиновую кислоту (22 мг/кг), мыши III группы — витамин B_1 (4,3 мг/кг), мыши IV группы — витамин А (43 000 ед/кг), а мыши V группы — поливитаминный препарат, содержащий 43 000 ед. витамина А, 4,3 мг — витамина B_1, 9,4 мг — витамина B_2, 22 мг — никотиновой кислоты и 220 ед. — витамина D на 1 кг веса. Витаминизацию животных проводили в течение 30 дней, после чего определялась острая токсичность тубазида одновременно для витаминизированных и контрольных мышей. Тубазид вводили внутрибрюшинно в виде 0,5 или 1% раствора. Животные изолировались от воздействия внешних звуковых раздражителей, провоцирующих судороги и повышаюших смертность от тубазида (М. Л. Беленький и М. А. Витолиня, 1954). Животные наблюдались в течение 24 часов. На мышах из всех групп испытывалось 6—7 различных доз тубазида, начиная от максимально переносимой и кончая абсолютно смертельной. Каждая доза испытывалась на 6 мышах. Полученные данные были обработаны по Беренсу, в результате чего были построены кривые индивидуальной чувствительности к тубазиду и вычислены значения $ЛД_{50}$ этого вещества для каждой из групп мышей (рис. 6 и табл. 7).

Таблица 7

Токсичность тубазида для мышей, получавших витаминные препараты

Группа мышей	Вводившиеся витаминные препараты	$ЛД_{50}$ мг/кг тубазида
I (контроль)	—	218,3
II »	Никотиновая кислота	173,1
III »	B_1	167,3
IV »	А	177,4
V »	Поливитаминный препарат	193,3

Как видно из рис. 6 и табл. 7, вопреки обычным представлениям о благоприятном влиянии витаминов на процессы обезвреживания

ядов, у всех групп витаминизированных мышей выносливость к токсическому действию тубазида оказалась ниже, чем у контрольной группы мышей, не получавших витаминных препаратов. Особенно неожиданно понижение выносливости к тубазиду под влиянием никотиновой кислоты. Согласно существующим представлениям (Затман и др., 1952, 1954а, б), тубазид в силу своего структурного сходства с витамином PP замещает последний в молекуле кодегидразы. Эти представления давали нам основания ожидать, что насыщение организма никотиновой кислотой должно повысить его устой-

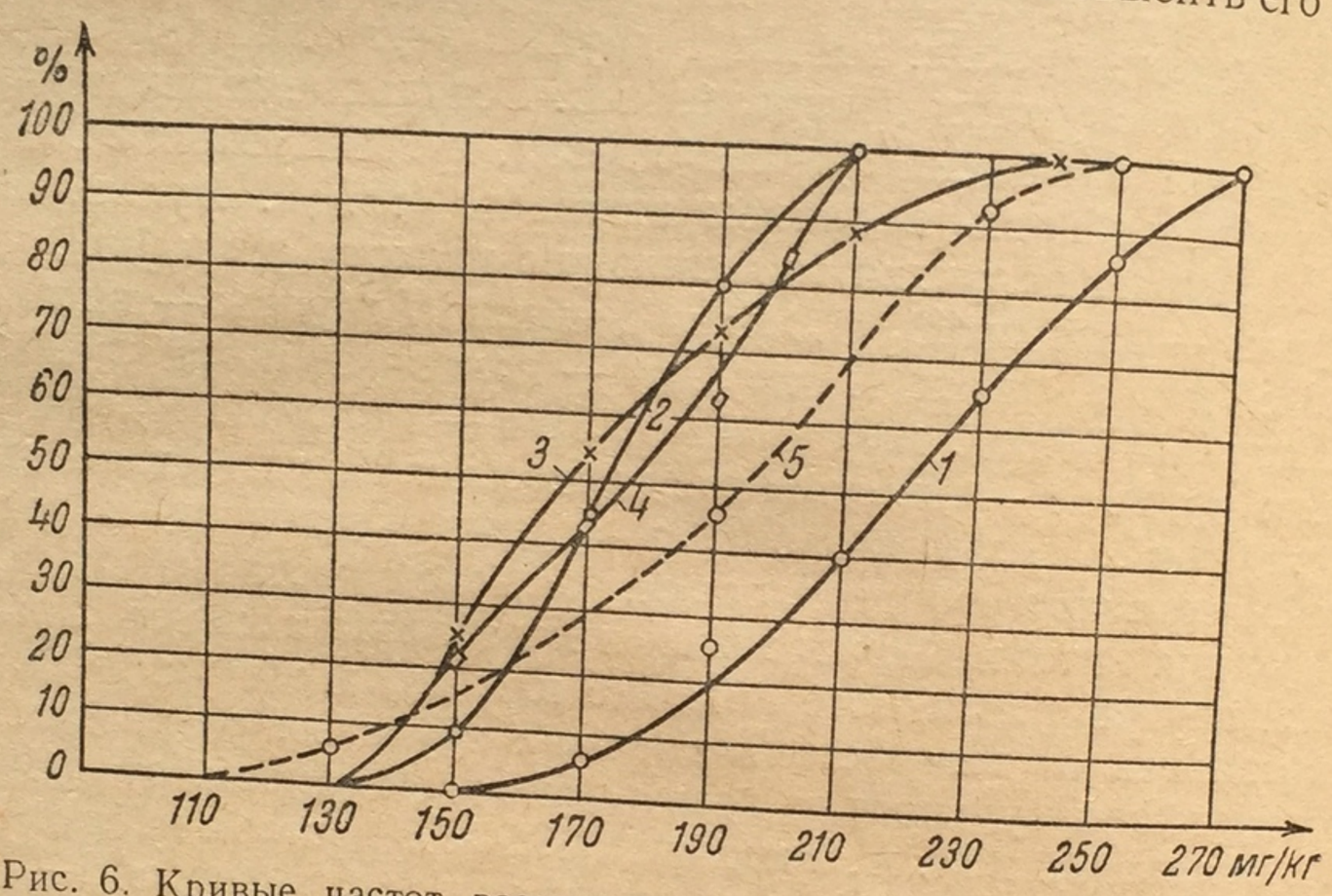


Рис. 6. Кривые частот возникновения смертельных исходов у мышей, витаминизированных витаминами PP (*2*), B(*3*), A(*4*), поливитаминным препаратом (*5*) и у контрольных (*1*) мышей после внутрибрюшинного введения тубазида.

чивость к тубазиду. Несовпадение полученных результатов с нашими ожиданиями побудило нас к повторному эксперименту, но и при этом оказалось, что под влиянием никотиновой кислоты выносливость белых мышей к тубазиду понижается. $ЛД_{50}$ для контрольных мышей оказалась равной 230 мг/кг, а для получавших в течение 30 дней никотиновую кислоту — 182,9 мг/кг.

Следовательно, длительное введение белым мышам витаминов PP, B_1, A_1, а также поливитаминного препарата, содержащего, кроме перечисленных витаминов, витамины B_2 и D, не только не повышает выносливости животных к токсическому действию тубазида, но даже заметно понижает ее.

В дальнейшем мы испытали также влияние на выносливость белых мышей к тубазиду витаминов B_6, D и C, которые трем группам животных вводили с пищей в течение 30 дней в следующих суточных дозах: витамин B_6 — 10 мг/кг, витамин D — 220 ед/кг и витамин C, не являющийся для мышей обязательным дополнительным фактором питания, — 100 мг/кг. После 30-дневной витаминизации для каждой из групп животных была определена $ЛД_{50}$. Одновременно

была определена $ЛД_{50}$ для контрольной группы мышей, находившихся на таком же рационе и в таких же условиях содержания, как подопытные мыши, но не получавших витаминных препаратов. В результате получены следующие величины $ЛД_{50}$: для контрольных мышей — 181,6 мг/кг, для получавших витамин B_6 — 190,0 мг/кг, для получавших витамин D — 187,0 мг/кг и для получавших витамин C — 162,4 мг/кг; оказывается, что витамин C также понижал выносливость белых мышей к тубазиду, а витамины B_6 и D существенно не изменяли чувствительности животных к этому веществу.

Понижение выносливости к тубазиду под влиянием ряда витаминов можно объяснить тем, что токсическое действие оказывает не сам тубазид, а продукты его превращения в организме и что при введении некоторых витаминных препаратов повышается интенсивность тех ферментативных процессов, при участии которых осуществляются в организме химические превращения тубазида.

В заключение позволяем сделать следующие выводы:

1) в токсических дозах тубазид вызывает у подопытных животных (мыши, морские свинки, кролики, кошки) приступы клонико-тонических судорог, могущих приводить к смертельному исходу;

2) у мышей, получивших субконвульсивные дозы тубазида, судорожные припадки удается провоцировать воздействием звукового раздражителя, интенсивность которого недостаточна для вызывания судорог у контрольных животных;

3) введение мышам алкоголя и бромидов не оказывает существенного влияния на течение и исход острых отравлений тубазидом. Под влиянием кофеина и фенамина выносливость мышей к тубазиду понижается;

4) тубазид способствует иррадиации возбудительного процесса с центральных концов слухового анализатора, с дыхательного центра и с чувствительных ядер блуждающего нерва. На иррадиацию возбуждения с рвотного центра и с центральных концов вестибулярного анализатора тубазид не влияет. Раздражение двигательного анализатора в условиях совершения животными мышечной работы (плавание) также не отражается на формировании судорожных приступов под влиянием тубазида; тоническая импульсация с проприоцепторов скелетной мускулатуры тормозит судорожное действие тубазида;

5) судороги после введения токсических доз тубазида возникают как у интактных животных, так и у таламических, децеребрированных и спинальных кошек. Однако различные отделы центральной нервной системы проявляют разную чувствительность к тубазиду: наиболее чувствительна кора головного мозга, менее — подкорковые образования и наименьшая чувствительность у спинного мозга;

6) токсическое влияние тубазида на центральную нервную систему резко ослабляется под влиянием снотворных доз этаминала и хлоралгидрата. В высоких дозах тубазид потенцирует наркотическое действие хлоралгидрата. Дифенин существенного влия-

ния на судорожное действие тубазида не оказывает. При уже развившемся судорожном действии тубазида применение гексеналового наркоза оказывает лечебный эффект;

7) у морских свинок судорожное действие тубазида предупреждается атропинизацией животных. На других видах животных (мышь, кролик, кошка) атропин токсические эффекты тубазида не предупреждает;

8) предварительная нагрузка белых мышей (в течение месяца) никотиновой кислотой, витамином А, витамином B_1, аскорбиновой кислотой, а также поливитаминным препаратом ($A + B_1 + B_2 + PP + D$) понижает выносливость животных к токсическому действию тубазида. Длительное введение мышам витаминов B_6 и D существенного влияния на выносливость животных к тубазиду не оказывает.

ЛИТЕРАТУРА

Беленький М. Л. и Витолиня М. А. Изв. АН Латв. ССР, 2, (79), 96, 1954. — Вулли Д. Учение об антиметаболитах. Пер. с анг. под ред. В. А. Энгельгардта, М., 1954. — Гиллер С. А., Лидак М. Я., Берклав М. Я. и Тарвид М. В. Изв. АН Латв. ССР, 16 (63), 157, 1952. — Дионесов С. М. Фармакол. и токсикол., 16, 1, 33, 1953. — Иванов Н. А. О действии ядов на организм в зависимости от различного состояния нервной системы. Дисс., СПб., 1910. — Крушинский Л. В. Усп. совр. биол., 37, 1, 74, 1954. — Меркулов Л. Г. Физиол. журн. СССР, 19, 871, 1935. — Никифоровский П. М. Фармакология условных рефлексов как метод их изучения. Дисс., СПб., 1910. — Николаева М. М. Фармакол. и токсикол., 6, 2, 20, 1943. — Савич В. В. Физиол. журн. СССР, 19, 297, 1935. — Щукина М. Н., Першин Г. Н., Макеева А. А., Сазанова Е. А., Никитская Е. С., Янина А. Д. и Яковлева А. И. Докл. АН СССР, 84, 5, 981, 1952. — Behreus B. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 140, 237, 1929. — Blemark M. J, Lu F. C., Charmichael E., Lavalle A. Am. Rev. Tuberc., 68, 199, 1953. — Knox Q., King M. B., Woodroff. Lancet, 854, 1952. — Pick E., Wien. klin. Wschr., 19, 634, 1927. — Robson J. M. a. Keele C. A. J. a. Churchull A. Ltd., London, 1956. — Zatman L. J., Colowick S. P., Kaplan M. O., Crath M. M. Bull. John Hopkins Hosp., 91, 211, 1952. — Zatman L. J., Kaplan M. O., Colowick S. P., Crath M. M. J. Biol. Chem., 209, 453, 1954a; 209, 467, 1954b.

ЗНАЧЕНИЕ УРАВНИТЕЛЬНОЙ ФАЗЫ В ДЕЙСТВИИ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

С. С. Крылов

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

При фармакологическом обследовании различных холинолитических веществ много внимания уделяется изучению их периферических эффектов, тогда как их влияние на центральную нервную систему изучено меньше, хотя роль ацетилхолина как медиатора в центральных аппаратах нервной системы признается большинством исследователей.

В известных нам работах по изучению влияния холинолитических соединений на функционирование коры головного мозга (по методу условных рефлексов) установлено, что под влиянием холинолитиков наступает угнетение деятельности коры мозга (И. Н. Журавлев, 1948; М. Я. Михельсон с сотр., 1954; С. С. Крылов, 1955; А. Т. Селиванова, 1956; Махт, 1924). Степень угнетения зависит от дозы холинолитика. Остается невыясненным, какую степень угнетения коры мозга желательно использовать при клиническом применении холинолитиков.

Одним из свойств нервной системы является фазность ее деятельности при различных воздействиях на нее (Н. Е. Введенский и И. П. Павлов). Кроме того, большое значение в деятельности центральной нервной системы имеет зависимость между деятельностью коры и подкорковых центров. Одним из проявлений этой зависимости является то, что величина данного безусловного рефлекса после установления временной связи между индифферентным раздражителем и данным безусловным рефлексом зависит от силы условного раздражителя. Такая зависимость отмечена в работах В. В. Петровского и Ю. П. Федорова (1934), А. Павловой (1935), П. Ф. Текутова (1937), В. К. Федорова (1950), П. С. Купалова (1951, 1952), В. В. Рикман (1952), С. С. Крылова (1955) и, нужно полагать, представляет одну из особенностей взаимодействия коры головного мозга и подкорковых центров.

При введении холинолитических веществ в организм сначала наблюдается растормаживание дифференцировки, затем нару-

шаются положительные условные рефлексы. Это нарушение протекает по типу фазовых состояний (наблюдаются парадоксальная и уравнительная фазы), что было отмечено в работах И. Н. Журавлева (1948), С. С. Крылова (1955), А. Т. Селивановой (1956). При введении холинолитиков в больших дозах наступает резкое нарушение всей деятельности организма, т. е. наблюдается картина отравления организма. Из всех степеней угнетения деятельности центральной нервной системы под влиянием холинолитиков обращает внимание уравнительная фаза, при которой величина условных рефлексов на различные по силе раздражители выравнивается и исчезает регулирующее влияние условных раздражителей на безусловные рефлексы.

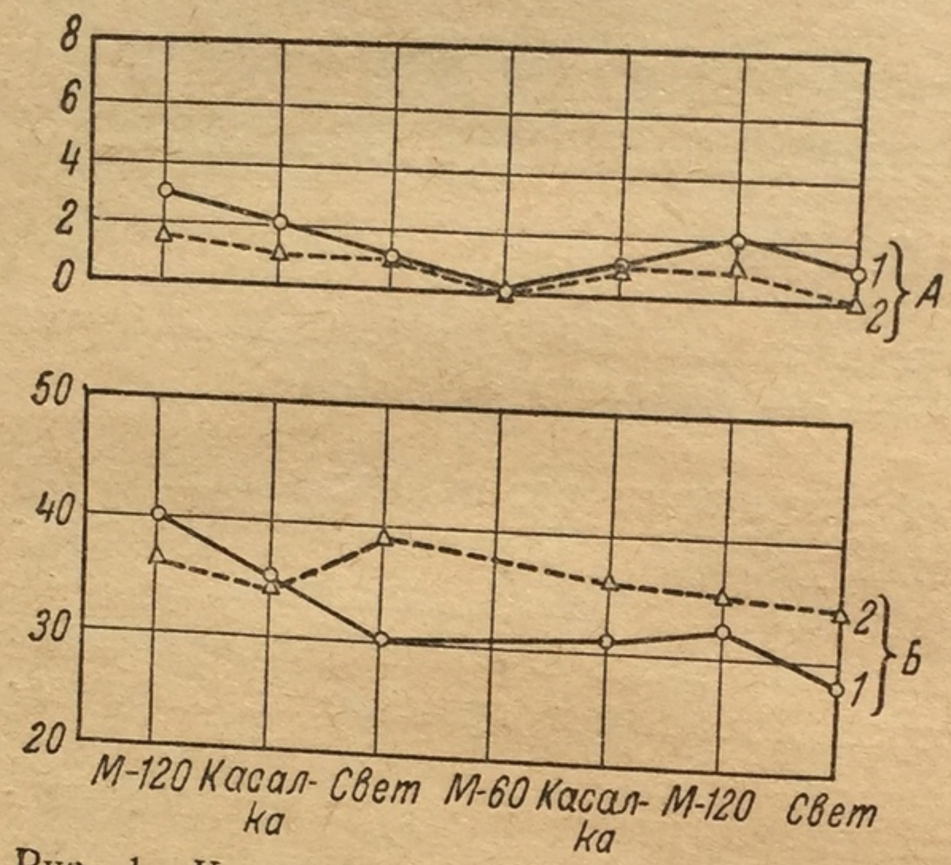


Рис. 1. Колебания величины условных и безусловных (слюнных, пищевых) рефлексов в норме и после введения собаке эстера-22 в дозе 0,1 мг/кг (из дисс. автора, ИЭМ АМН СССР, Л., 1953).

По вертикали — количество слюны в каплях; по горизонтали — раздражитель в порядке применения. *А* — величина условных рефлексов; *Б* — величина безусловных рефлексов в каплях слюны; *1* — исходное состояние рефлексов; *2* — величина рефлексов после введения эстера-22.

Так, в опытах с дифенилгликолевым эстером диэтиламиноэтанола (ИЭМ-22, С. С. Крылов, 1956; или ВИН-5606, Лэндс, 1951) нами установлено, что у собак в дозе 0,1 мг/кг условные рефлексы значительно угнетаются и почти исчезает колебание величины условных рефлексов на различные по силе условные раздражители, т. е. в коре мозга развивается торможение, близкое к уравнительной фазе (С. С. Крылов, 1955). При выравнивании величины условных рефлексов соответственно уменьшаются колебание и величины безусловного рефлекса при подкреплении различных по силе условных раздражителей, но общий уровень величины безусловного рефлекса при этом не уменьшается (рис. 1).

Подобное же изменение деятельности коры мозга (рис. 2) наблюдается и при введении собаке дифацила (спазмолитина, тразентина) в дозе 1 мг/кг (С. С. Крылов, 1955), но под влиянием дифацила значительно уменьшается общий уровень безусловных рефлексов.[1]

Следовательно, из действия этих холинолитических соединений на деятельность центральной нервной системы видно, что при раз-

[1] При введении собаке дифацила в дозе 0,1 мг/кг величина условных рефлексов не уменьшается (С. С. Крылов, 1955).

витии торможения коры мозга в степени уравнительной фазы наступает угнетение условных рефлексов и исчезает регулирующее влияние условных раздражителей на безусловные рефлексы.

Отличительной особенностью в действии на центральную нервную систему между этими соединениями является то, что под влиянием ИЭМ-22 (дифенилгликолевого эстера диэтиламиноэтанола) в дозе, вызывающей развитие уравнительной фазы (0,1 мг/кг), угнетается только кора мозга, тогда как при введении дифацила в дозе, также вызывающей развитие уравнительной фазы (1,0 мг/кг), угнетается деятельность и коры мозга, и стволовых центров.

Эти данные позволяют предполагать, что среди различных холинолитических соединений можно выделить вещества, угнетающие преимущественно деятельность коры головного мозга и соединения, наряду с угнетением деятельности коры мозга угнетающие и безусловные рефлексы.

В связи с этим возникает вопрос об уровне протекания безусловных рефлексов при введении холинолитиков в организм, что важно при их клиническом применении.

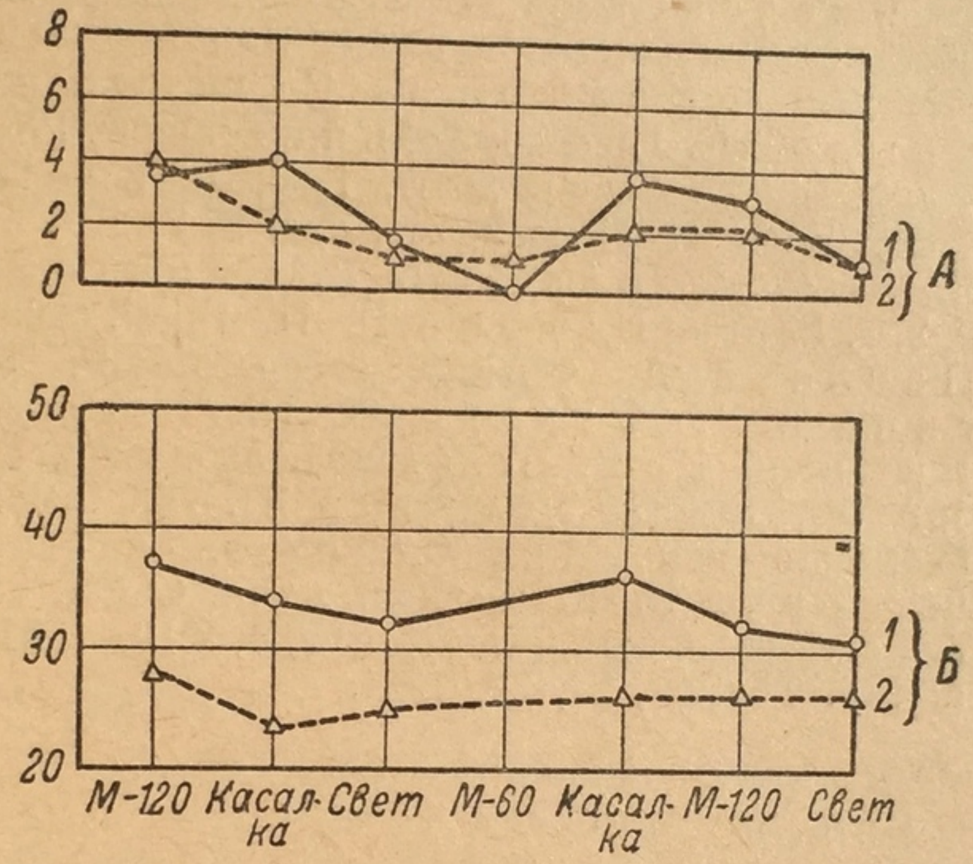


Рис. 2. Колебания величины условных и безусловных (слюнных, пищевых) рефлексов в норме и после введения собаке Томику дифацила в дозе 1,0 мг/кг (из дисс. автора, ИЭМ АМН СССР, Л., 1953).

По вертикали — количество слюны в каплях; по горизонтали — раздражитель в порядке применения. *2* — величина рефлексов после введения дифацила, остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

По нашим данным, при введении в организм холинолитика в дозах, вызывающих угнетение деятельности коры головного мозга, в одних случаях уровень безусловных рефлексов может не уменьшаться, например при введении эстера-22, в других же величина безусловных рефлексов может значительно понижаться, например при введении дифацила (рис. 2). Следовательно, при применении холинолитиков возникает необходимость учитывать не только корковое действие холинолитических соединений, но и их влияние на безусловные рефлексы. В случаях желательности снять влияние коры мозга на деятельность стволовых центров следует применять холинолитики, преимущественно угнетающие кору мозга. Когда же необходимо понизить уровень работоспособности и стволовых центров, надлежит пользоваться холинолитиками, угнетающими наряду с условными рефлексами и безусловные.

Естественно возникает вопрос о дозировке холинолитических соединений. На основании наших экспериментальных данных можно

рекомендовать назначение холинолитических соединений (как преимущественно коркового действия, так и угнетающих наряду с корой мозга и деятельность стволовых центров) в дозах, вызывающих угнетение деятельности центральных аппаратов нервной системы в степени уравнительной фазы.

ЛИТЕРАТУРА

Введенский Н. Е. Избр. произв., М., 1952. — Журавлев И. Н. Объединенная сессия, посвящ. 10-летию со дня смерти И. П. Павлова, М., 253, 1948. — Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 41, 4, 575, 1955. — Крылов С. С. Фармакол. и токсикол., 19, 3, 21, 1956. — Купалов П. С. Журн. высш. нервн. деят., 1, 6, 1951. — Купалов П. С. Тр. физиол. лабор. акад. И. П. Павлова, изд. 2, 2, 127, 1952. — Михельсон М. Я., Е. К. Рожкова и Н. В. Саватеев. Бюлл. эксп. биол. и мед., 37, в. 2, 7, 1954. — Павлов И. П. Полн. собр. соч., изд. 2, 3, кн. 2, 45, 1951. — Павлова А. Физиол. журн. СССР, 18, 5, 725, 1935. — Петровский В. В. и Федоров Ю. П.. Физиол. журн. СССР, 17, № 5, 931, 1934. — Рикман В. В. Тр. физиол. лаб. акад. И. П. Павлова, изд. 2, 2, в. 1—2, 127, М., 1952. — Текутов П. Ф. Седьмой кавказский съезд физиол., биохим. и фармакол. в Краснодаре. Автореф. и тезисы, Ростов/Дон, 1937. — Федоров В. К. Физиол. журн. СССР, 36, 5, 511, 1950. — Lands A. M. J. Pharmac. a. exp. Therap., 102, 4, 219, 1951. — Macht D. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 22, 35, 1924.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ЛЕЧЕБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ИЭМ-22

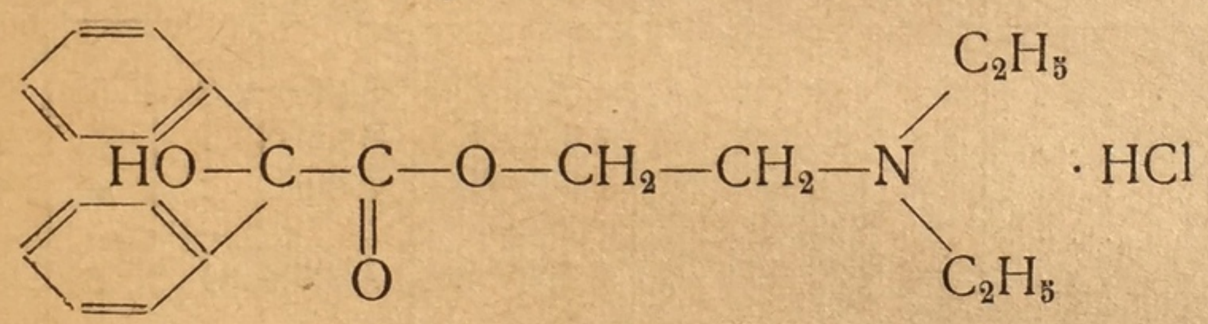
С. П. Воробьев

Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева

Большое значение в лечебной практике имеют вещества, угнетающие передачу нервных импульсов как в периферических, так и в центральных аппаратах нервной системы, так как угнетением их можно обеспечить покой больному органу и способствовать восстановлению нормальной деятельности.

Среди веществ, блокирующих передачу нервных импульсов, обращают внимание холинолитические соединения, поскольку медиаторная роль ацетилхолина признается большинством исследователей.

Поиски активных холинолитических соединений привели к синтезу в отделе фармакологии ИЭМ АМН СССР дифенилгликолевого эфира диэтиламиноэтанола, названного ИЭМ-22.



Этот препарат и его фармакологические свойства описаны в работах Лэндса (1951) под названием ВИН-5606, в работах С. С. Крылова (1955, 1956), С. Н. Голикова (1956) и С. С. Либермана (1956) — под названием эстер ИЭМ-22. Было установлено, что это соединение обладает сильным холинолитическим действием на периферические и центральные холинореактивные системы.

Представляло интерес выяснить возможности использования этого вещества с лечебной целью при заболеваниях, сопровождающихся повышенным тонусом парасимпатического отдела нервной системы.

Препарат применялся нами внутримышечно или подкожно по 0,25—0,3 г в виде 1,5% раствора 1—2 раза в день, а также внутрь по 0,003—0,006 г 2—3 раза в день. Необходимо отметить большую терапевтическую широту его. У психических больных в борьбе с двигательным возбуждением нам часто приходилось увеличивать

разовую дозу до 4—6 мл 1,5% раствора без заметно выраженных сдвигов в деятельности сердечно-сосудистой системы и дыхания. Однако ИЭМ-22, как свойственно большинству холинолитиков типа пентафена, обладает также выраженным «дурманящим» действием на центральную нервную систему.

Общее действие ИЭМ-22, предварительно изученное нами на 5 здоровых людях после инъекции им 0,5, 1,0 и 1,5% раствора, складывалось из наблюдавшегося у них через 8—10 минут после введения препарата головокружения и чувства дурмана, реже тошноты. Вскоре отмечалось двигательное и речевое беспокойство, затем появилась сухость у корня языка и во рту. Этому ощущению сопутствовало обычно расширение зрачков. Позже появлялась тяжесть в руках и ногах, иногда затруднение речи и очень часто сонливость. Эта картина наблюдалась как у здоровых, так и у находившихся под наблюдением больных. Артериальное давление, пульс, а также состав крови во время действия препарата измерялись через каждые 15 минут и колебались, как видно из приводимых примеров, весьма мало, не выходя из нормы (табл. 1).

Таблица 1

Влияние препарата ИЭМ-22 на пульс, артериальное давление и форменные элементы крови Л-на А. С., 28 лет, здорова

Время исследования	Пульс	Артериальное давление	Гемоглобин	Эритроцитов	Лейкоцитов	Лейкоцитарная формула (%)				
						эозин.	палоч.	сегм.	лимфоц.	моноцит.
До опыта	80	125/70	78	4 030 000	8 000	2	5	62	24	7
Через 15 минут	96	115/60	76	4 000 000	8 200	1	4	65	24	6
» 30 »	96	115/60	78	4 000 000	7 600	2	4	65	23	6
» 45 »	90	115/60	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60 »	84	120/60	78	4 100 000	7 920	1	4	64	25	6
» 75 »	80	120/70	—	—	—	—	—	—	—	—
» 90 »	84	120/70	77	4 060 000	8 000	2	4	63	24	7
	Во-в Н. П., 23 года, здоров									
До опыта	88	115/65	84	4 120 000	7 000	1	3	66	24	6
Через 15 минут	84	115/65	84	4 000 000	7 000	1	3	68	24	4
» 30 »	84	115/65	84	4 000 000	7 400	—	2	67	28	3
» 45 »	75	115/60	—	—	—	—	—	—	—	—
» 60 »	72	115/60	84	4 100 000	7 500	—	—	—	—	—
» 75 »	72	115/60	84	4 100 000	7 400	2	4	62	21	7
» 90 »	72	115/60	84	4 020 000	7 200	2	3	66	24	5

При длительном систематическом применении ИЭМ-22 в малых терапевтических дозах (0,003 г) дурманящее действие его обычно сглаживается через 3—5 дней и перестает беспокоить больного.

Зрительные нарушения в виде легкого пареза аккомодации и затруднение чтения, наблюдающееся в первые дни, в последующем также исчезают. Для избежания этих нежелательных явлений первые 2—3 дня применялись половинные терапевтические дозы с последующим увеличением разовой и суточной дозировок.

Мы наблюдали 142 больных терапевтической, неврологической и психиатрической клиник. Этим больным с лечебной целью применялся ИЭМ-22. Длительность применения колебалась от нескольких дней до 1½—2 месяцев в виде систематической дачи лекарства по 0,003—0,005 г 1—3 раза в день перорально или подкожно. Несмотря на длительный срок применения, ни в одном из наших наблюдений кумулятивного действия не отмечено. Наблюдение за больными 2-й терапевтической клиники 1-го ЛМИ им. И. П. Павлова осуществлял доктор мед. наук Ю. И. Дымшиц. В подборе болезненных форм мы руководствовались степенью выраженности в данном страдании нарушений вегетативной нервной системы. Препарат применили при 17 различных заболеваниях. Однако, как показывают результаты лечения (табл. 2), не при всех болезненных формах с выраженными вегетативными нарушениями препарат дает положительный результат. Лучший терапевтический

Таблица 2

Результаты лечения ваголитином

Формы заболевания	Всего наблюдений	Значительное улучшение	Улучшение	Незначительное улучшение	Без перемен
Гипертоническая болезнь	12	—	1	4	7
Бронхиальная астма	16	12	4	—	—
Гастриты с повышенной кислотностью	13	8	5	—	—
Язвенная болезнь	6	—	1	2	2
Спастический колит	17	10	5	2	—
Меньеровский синдром	28	18	9	—	1
Эпилепсия	9	—	—	2	7
Остаточные явления энцефалита	10	—	4	3	3
Хроническая хорея	1	—	—	—	1
Хронический алкоголизм	4	—	3	—	1
Каталепсия	1	—	—	—	1
Отек Квинке	2	—	—	—	2
Рассеянный склероз	1	—	—	1	—
Шизофрения	4	—	1	2	1
Маниакально-депрессивный психоз	8	—	6	2	—
Инфекционный психоз	7	—	4	3	—
Психоз на почве органического поражения центральной нервной системы	3	—	1	1	1
Итого	142	48	44	22	28

эффект констатируется при заболеваниях, при которых больше вовлечен в страдание парасимпатический отдел вегетативной нервной системы (гиперацидный гастрит, бронхиальная астма, спастический колит, меньеровский симптомокомплекс и др.); при заболеваниях же, при которых страдает больше симпатический отдел или оба отдела вегетативной нервной системы в одинаковой степени вовлечены в болезненный процесс (гипертоническая, язвенная болезни), лечебный эффект от ИЭМ-22 менее убедителен.

В настоящее время общепризнана связь бронхиальной астмы с поражением высших вегетативных центров. Поэтому мы сосредоточили внимание на больных с этим заболеванием. Под наблюдением было 16 больных бронхиальной астмой, из которых 12 составляли наиболее тяжелую в клиническом отношении группу (заболевания характеризовались особо затяжным течением и не поддавались никаким лечебным мероприятиям). Ряд наблюдений показывает несомненно благоприятный эффект лечения астматиков ИЭМ-22. Это относится как к возможности купирования астматического приступа, так и к течению астматического состояния. Наши наблюдения позволяют считать ИЭМ-22 одним из самых мощных средств лечения бронхиальной астмы. Приводим выписку из одной истории болезни.

Больной Р-в А. Н., 38 лет, административный работник. Поступил в клинику I/XII 1950 г. Выбыл 29/XII 1950 г. Принят по поводу тяжелых приступов удушья, которым страдает с 1942 г. после контузии головы на фронте (3 дня без сознания). Вскоре начались приступы удушья с характерной клинической картиной. Особенно плохо чувствовал себя весной и осенью. Много раз лежал в клиниках Ленинграда. Лечился адреналином, эфедрином, пенициллином, аэроионотерапией, рентгеновыми лучами. Во время приступов сам себе делал инъекции адреналина до 16 мл в сутки и больше. Атропин никогда не помогал. С 1947 г. прекратил курение. Поступил в состоянии тяжелейшего приступа, не снимавшегося никакими медикаментами, включая наркотики. Помимо адреналина, облегчавшего состояние больного не более как на 1—1½ часа (в дозе 5,0—6,0 мл), больной получал веронал, дигален, пирамидон, аэроионизацию, но без заметного терапевтического эффекта. Проведенный курс лечения пенициллином (12 млн. ед.) также облегчения не принес. 16/XII больному в состоянии продолжающегося тяжелого удушья подкожно введено 0,3 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. Уже через 25 минут в протоколе было отмечено: «Дышать становится легче», а еще через 10 минут «ноги и руки отяжелели, но дышать легче». Еще через 12 минут указано: «слегка кружится голова. Дышать легко, но иначе, чем после адреналина». В этот день больной впервые после многих суток заснул спокойно. На следующий день (17/XII) больному повторно инъецировали ИЭМ-22 в той же дозе, после чего больной стал свободно ходить по отделению, убрал с кровати подголовник, к нему вернулся спокойный сон, приступы удушья прекратились. В дальнейшем больной получил еще 10 инъекций в той же дозе ежедневно и после выписки из клиники приступил к работе. Через месяц больной вновь поступил в клинику. Все время чувствовал себя хорошо, работал. За 2 дня до поступления в клинику больному по его собственной просьбе была произведена бронхография, после которой возобновились приступы удушья, правда, в гораздо более легкой форме. После повторного курса лечения ИЭМ-22 (15 инъекций в нарастающих дозах от 0,25 до 1,0 мл 1,5% раствора) больной выписался в хорошем состоянии. По наведенным справкам, в течение всего года больной работал и приступов астмы у него не было.

Не менее положительный терапевтический эффект от ИЭМ-22 получен при лечении гастритов с повышенной кислотностью, но без

явлений язвенной болезни. Во всех 13 наблюдениях нами получен хороший эффект, тогда как у 6 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ожидаемого положительного эффекта от применения ИЭМ-22 мы не получили. Приводим выписку из истории болезни больного, страдавшего кислым катаром желудка.

Больной П-в И. И., 36 лет, помощник мастера. Поступил в клинику 8/XII 1950 г. Выписан 23/I 1951 г. Болен 10 лет. Все время очень высокая кислотность желудочного содержимого, частые боли в подложечной области (табл. 3). Рентгенологический контроль язвенной болезни не обнаружил. Диагноз: хронический гиперацидный гастрит.

Таблица 3

Данные исследования желудочного сока тонким зондом

До лечения				Через 25 минут после введения зонда инъекция 0,3—1,5% ИЭМ-22			В конце 2-й недели лечения ИЭМ-22			Через 45 дней после лечения ИЭМ-22		
время в минутах	количество сока в мл	общая кислотность	свободная HCl	количество сока в мл	общая кислотность	свободная HCl	количество сока в мл	общая кислотность	свободная HCl	количество сока в мл	общая кислотность	свободная HCl
0	50	80	58	52	74	58	24	50	36	20	50	30
10	50	110	80	52	112	100	20	50	40	32	52	40
25	40	120	102	42	132	104	18	70	40	26	52	30
40	46	124	102	12	90	56	20	46	20	10	40	25
55	50	124	100	8	66	34	6	34	16	5	36	24
70	46	116	90	8	56	30	6	30	16	12	34	26
85	44	114	96	10	50	30	5	26	10	8	50	20
110	44	90	80	8	50	28	5	36	16	—	—	—
115	35	100	70	10	46	28	4	30	20	—	—	—
130	32	100	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—
145	40	106	76	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Как видно, снижение цифр кислотности наступает очень быстро после первого же введения препарата. Уже через час после инъекции цифры кислотности близки к норме. В конце 2-й недели применения ИЭМ-22 в виде ежедневных инъекций по 0,3 мл 1,5% раствора это снижение сохранилось довольно стойко. Больной получил всего 30 инъекций по 0,3 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. Выписан с хорошим самочувствием. Через 1½ месяца он был приглашен в клинику для контрольного исследования желудочного содержимого, причем оказалось, что цифры кислотности удерживаются на низких показателях (общая кислотность 52) свободная HCl—40, субъективно неприятных ощущений не испытывает. Все время работал, соблюдая «относительную» диету.

Такой благоприятный результат был отмечен у 13 больных гиперацидным гастритом, которым мы применяли ИЭМ-22. Эффект не ограничивался только снижением абсолютных цифр кислотности, но изменялся и самый характер кривых кислотности, приближаясь к норме.

Хорошие результаты мы получили при применении ИЭМ-22 у больных спастическими поражениями толстого кишечника, которые часто являлись результатом перенесенной раньше дизентерии. Из 17 больных, страдавших этим заболеванием и получавших ИЭМ-22 внутрь по 0,003 г 2—3 раза в день, у 15 получен вполне удовлетворительный результат.

Применение ИЭМ-22 у больных гипертонической болезнью в 12 случаях не дало стойкого улучшения. Эффект в основном сказывался в уменьшении или временном прекращении головных болей и в облегчении ряда других симптомов (бессоница и пр.), но мы не наблюдали сколько-нибудь существенного падения артериального давления как непосредственно после инъекции препарата, так и по окончании 2—3-недельного курса лечения. Больным гипертонической болезнью, а также 5 здоровым, которым давали препарат ИЭМ-22, повторно производилась электрокардиография. Детальный разбор кардиограмм, снятых до, после введения и в конце курса лечения ИЭМ-22, не входит в рамки настоящего сообщения. Однако можно утверждать, что нет оснований говорить о каком бы то ни было неблагоприятном воздействии препарата на коронарную систему. Напротив, в нашем распоряжении имеются электрокардиограммы с указанием на улучшение коронарного кровообращения после введения препарата. Это относится в равной мере к лицам с нормальным кровяным давлением и к гипертоникам, молодым и пожилым. Полученные результаты позволяют с известной долей вероятности заключить, что ИЭМ-22 в применявшихся нами дозировках не оказывает существенного отрицательного влияния на коронарное кровообращение.

Наибольшее количество наблюдений с применением ИЭМ-22 нами проведено у больных меньеровским симптомокомплексом. Из 28 больных, получивших ИЭМ-22, у 27 наблюдался хороший эффект и только у 1 больной, одновременно страдавшей затяжным реактивным неврозом, терапевтического эффекта не отмечено, так как после 4-дневного применения препарат пришлось отменить из-за обострившегося реактивного состояния. Приведем несколько кратких выписок историй болезней.

Л-ов В.Н., 52 лет, служащий. Поступил в нервную клинику института им. Бехтерева 2/XII 1952 г. Выписан 10/I 1953 г. Диагноз: меньеровский симптомокомплекс. Около 2 лет тому назад стал отмечать снижение слуха на правое ухо и шум в ухе. Месяца 3—4 назад появились головокружения, возникающие приступообразно периодически (1—2 раза в неделю) и сопровождающиеся рвотами. Травмы головы и тяжелые инфекции отрицаются. Объективно со стороны центральной нервной системы органических локальных симптомов не определяется. Вазомоторная лабильность. С 18/XII по 8/I получал ИЭМ-22 внутрь по 0,005 г 2 раза в день. Приступы головокружений прекратились с первого дня лечения и не возобновлялись до дня катамнестической проверки 21/IX 1953 г.

Ст-в Г. К., 49 лет, десятник строительства. Поступил в институт им. Бехтерева 8/IX 1953 г. Выписан 10/X 1953 г. Диагноз: вестибулопатия с меньеровским симптомокомплексом. Страдал приступами головокружения с 1919 г. Головокружения носят систематизированный характер слева направо и часто сопровождаются рвотой и даже потерей сознания. До 1945 г. приступы повторя-

лись редко (всего было около 20 приступов), но после 2 контузий в 1942—1943 гг. они участились до 2—3 раз в неделю, причем иногда сопровождались непроизвольным актом дефекации, что сильно нервирует больного. Инфекции и травмы отрицаются. В детстве перенес воспаление среднего уха. Объективно локальных органических знаков со стороны центральной нервной системы нет. Вазомоторно лабилен. С 18/IX по 2/X получал ИЭМ-22 внутрь по 0,003 г 2 раза в день. Приступы головокружений с первого дня лечения и до катамнестической проверки 28/IX 1954 г. не возобновлялись.

С-в В. Н., 42 лет, инженер. Поступил в институт им. Бехтерева 14/I 1955 г. Выписан 15/III 1955 г. Диагноз: меньеровский симптомокомплекс. Страдает снижением слуха на левое ухо с 1950 г. С 1951 г. появились головокружения в виде приступов со рвотой, длящиеся иногда до 4—6 часов. В 1954 г. лежал в Нейрохирургическом институте, но подозрение на невриному слухового нерва не подтвердилось. В детстве перенес много инфекций. В 14-летнем возрасте болел воспалением среднего уха. Объективно симптомов органического поражения центральной нервной системы не обнаруживалось. Внутренние органы в пределах нормы. С 19/I по 28/II получал ИЭМ-22 внутрь по 0,003 г 3 раза в день. Припадки исчезли с первого дня лечения и до дня катамнестической проверки 27/VI 1956 г. не повторялись.

Способность препарата ИЭМ-22 снимать всякого рода головокружения побудила нас проверить его профилактическое действие при укачивании. Было поставлено 6 опытов с укачиванием на качелях лиц, чувствительных к качке. За полчаса до опыта испытуемым давался ИЭМ-22 внутрь в дозе 0,003 г. В 2 случаях вместо него испытуемые получали по 2 таблетки аэрона. Во всех случаях было отмечено выраженное профилактическое действие ИЭМ-22, значительно превышающее эти свойства от аэрона — симптомы укачивания или не появлялись, или были выражены очень незначительно. Следовательно, ИЭМ-22 в малых дозах внутрь, видимо, может найти применение в качестве профилактического средства при морской и воздушной болезни, так как действие его, по данным предварительных опытов, оказывается более интенсивным, чем от аэрона.

Применение ИЭМ-22 у больных остаточными явлениями вирусных энцефалитов (с синдромом паркинсонизма, с явлениями подкорковых гиперкинезов и без таковых) выявило его удовлетворительное терапевтическое действие, не уступающее действию тропацина. Препарат снимает амиостатический синдром (в виде скованности и малоподвижности больных), но, так же как и тропацин, почти не устраняет всякого рода подкорковых гиперкинезов. Из 10 больных получавших ИЭМ-22 удовлетворительный эффект констатирован только у 4. Для борьбы с алкогольной абстиненцией ИЭМ-22 был применен нами у 4 больных хроническим алкоголизмом в периоде после окончания очередного запоя. В 3 случаях получен хороший эффект — тягостная абстиненция в виде головных болей, дрожания, выраженного гипергидроза была устранена в первые же сутки после 2-кратной дачи ИЭМ-22 внутрь по 0,005 г. В 1 случае эффект от ИЭМ-22 при хроническом алкоголизме был неясен, так как больной после 2-кратного приема препарата от дальнейших его приемов отказался. ИЭМ-22 при эпилепсии в наших 9 наблюдениях, вопреки ожиданиям, лечебного эффекта не обнаружил, тогда

как другие холинолитики (дифацил, атропин и др.) в клинике комбинированной терапии эпилепсии применяются с успехом.

Единичные наблюдения за действием ИЭМ-22 при других формах нервных заболеваний (хорея, катаплексия, отек Квинке, рассеянный склероз) не дают основания даже для каких-либо предварительных выводов.

Весьма интересно было испытать ИЭМ-22 у психических больных с двигательными возбуждениями. Иногда применение самых мощных седативных средств (люминала, пантопона, морфина, амитал-натрия и др.) у сильно возбужденных больных не дает желаемого результата и больные гибнут от полного истощения сердечной деятельности. Поэтому всякое новое средство, дающее хотя бы на время успокоение и отдых истощенному организму больного, несомненно, желательно и полезно для практики.

Зная свойство ИЭМ-22 в больших терапевтических дозах на время полностью обездвиживать человека без заметных сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания, мы применили его в психиатрической клинике у больных, находящихся в остром двигательно-речевом возбуждении. Всего нами проведено 20 наблюдений у возбужденных психических больных при 4 различных формах заболеваний (шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, инфекционном психозе и психозах на почве органического поражения центральной нервной системы). У 12 больных временное полное успокоение после подкожной инъекции ИЭМ-22 (2—6 мл 1,5% раствора) наблюдалось от 6 до 24 часов, у 6 больных полное успокоение наступало в течение 2—6 часов, а у 2 больных терапевтический эффект не превышал 1—2 часов. Приводим краткие выписки из историй болезней.

М-га А. М., 42 лет, жена военнослужащего. Поступила в институт им. Бехтерева 1/XII 1955 г. Выписана 29/II 1956 г. Диагноз: маниакально-депрессивный психоз (маниакальная фаза). Больна 2 года. В феврале 1954 г. наступило двигательно-речевое возбуждение без видимой причины. Инфекций не предшествовало. Все время находится в психомоторном возбуждении без заметного светлого промежутка. Лежала во многих психиатрических больницах. За 2 года было 2 ремиссии по 4—6 месяцев. Переведена в институт им. Бехтерева из Минской психиатрической больницы. Объективно крепкого телосложения, хорошего питания. Умеренная гипертрофия левого желудочка сердца. Со стороны центральной нервной системы органические симптомы не выражены. Вегетативные нарушения выражены: гипергидроз, саливация, стойкий красный дермографизм. Все время находится в двигательном и речевом возбуждении; преобладает речевое возбуждение. Цинична. Дезориентирована в пространстве и времени. 10/I 1956 г. в 11 часов 45 минут подкожно введено 2 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. До введения препарата кровяное давление 135/95; пульс 96; выраженное двигательное возбуждение. Через 15 минут речевое и двигательное возбуждение прекратилось, больная лежит на кушетке, кровяное давление 115/80; пульс 104. Через 30 минут кровяное давление 105/60; пульс 124; полная обездвиженность. Через 1 час кровяное давление 115/80; пульс 108. Через 2 часа кровяное давление 110/80; пульс 90. Через 3 часа кровяное давление 105/60; пульс 86. Первые 3 часа полная обездвиженность и моторная афазия, но больная не спала. Последующие 3 часа сидела в кровати, но вела себя тихо, речь слабая, замедленная. Вечером была спокойна. Ночь спала хорошо. С утра следующего дня вновь возбуждена. 12/I 1956 г. в 12 часов 45 минут вновь

произведена инъекция ИЭМ-22 в той же дозе. Обездвижена больная была только 3 часа, затем наступило речевое возбуждение, но слабое. 13/I 1956 г. в 11 часов 40 минут — 3-я инъекция ИЭМ-22 в количестве 4 мл того же раствора. До инъекции кровяное давление 120/80; пульс 90. Через 5 минут прекратилось речевое возбуждение. Через 15 минут кровяное давление 110/70; пульс 100. Лежит на кушетке, обездвижена, иногда легкие непроизвольные подергивания в мышцах конечностей. Через 30 минут кровяное давление 116/80; пульс 92. Полная обездвиженность и моторная афазия. Через 1 час кровяное давление 130/85; пульс 84. Обездвижена, речь отсутствует. Через 2 часа кровяное давление 130/90; пульс 84. Обездвижена, речь отсутствует. Через 3 часа кровяное давление 130/80; пульс 80. Вяла. Лежит. Говорит шепотом. Весь день вела себя тихо, была несколько оглушена, говорила тихим голосом. Ночь спала. Утром следующего дня вновь возбуждена. 16/I 1956 г. в 14 часов 15 минут — 4-я инъекция ИЭМ-22 в той же дозе. Была обездвижена 3 часа, потом стала с трудом передвигаться, речь тихая. Последующие 2 недели была значительно спокойнее. 6/II 1956 г. вновь возбуждена. В 13 часов 50 минут—5-я инъекция ИЭМ-22 в количестве 6 мл того же раствора. Через 5 минут полная обездвиженность. До инъекции кровяное давление 120/80; пульс 100. Через 15 минут кровяное давление 140/90; пульс 140. Обездвижена. Тонус мышц резко ослаблен. Иногда мышечные непроизвольные подергивания в конечностях. Через 30 минут кровяное давление 120/70; пульс 124.Обездвижена. Двусторонний симптом Бабинского. Через 1 час кровяное давление 130/85; пульс 124. Обездвижена. Патологические рефлексы удерживаются. Через 2 часа кровяное давление 150/100; пульс 124. Обездвижена. Речь отсутствует. Патологические рефлексы удерживаются. Через 3 часа кровяное давление 125/80, пульс 105. Говорит шепотом, вяла, патологические рефлексы исчезли. Через 4 часа поднялась с постели, тихо говорит, спокойна. До 21 часа была спокойна, затем наблюдалась кратковременная вспышка возбуждения. Ночь спала спокойно. Утром следующего дня более слабое рече-двигательное возбуждение. 8/II 1956 г. в 11 часов — 6-я инъекция ИЭМ-22 в количестве 6 мл того же раствора. Полная обездвиженность наблюдалась 6 часов, но и остаток дня и вечера была спокойна. Ночь спала хорошо. На следующий день больная снова возбуждена, правда, значительно слабее, чем наблюдалось до лечения. С 12/II по 28/II 1956 г. больная получала ИЭМ-22 внутрь по 0,003 г 2 раза в день, что давало некоторое успокоение и уменьшение рече-двигательного возбуждения. Больная 29/II 1956 г. была переведена во 2-ю психиатрическую больницу в состоянии незначительного улучшения.

З-ва Л. И., 32 лет, инженер-химик. Поступила в институт им. Бехтерева 1/XII 1955 г. Выписана 29/IV 1956 г. Диагноз: инфекционный психоз. Заболела в августе 1955 г. после ряда перенесенных каких-то инфекций. Начала конфликтовать на работе с сослуживцами, многих обвиняла во вредительстве, писала много в прокуратуру и Верховный Совет СССР. В конце ноября 1955 г. была помещена в психиатрическую больницу г. Мурманска, откуда переведена в институт им. Бехтерева. Объективно улавливаются органические микросимптомы со стороны центральной нервной системы. Внутренние органы в пределах нормы. Все время в двигательном и речевом возбуждении. Седативные средства (пантопон, морфин, амитал-натрий) должного эффекта не дают. Больная теряет в весе. 31/I 1956 г. больная в резком психомоторном возбуждении. В 14 часов 45 минут подкожно введено 2 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. До введения препарата кровяное давление 120/80; пульс 92. Через 15 минут кровяное давление 135/90; пульс 114; дыхание 22, Лежит на кушетке обездвиженная. Через 30 минут кровяное давление 130/80; пульс 102; дыхание 21. Полная обездвиженность, иногда подергивания в конечностях, справа симптом Бабинского. Через 1 час кровяное давление 115/70; пульс 96; дыхание 20. Обездвижена. Патологические рефлексы удерживаются. Через 2 часа кровяное давление 120/75; пульс 86; дыхание 20. Обездвижена. Пытается говорить, но шепот невнятный. Через 3 часа кровяное давление 125/85; пульс 96; дыхание 22. Сидит. Патологические рефлексы исчезли. Тихо говорит. Через 4 часа вновь возбуждена, но значительно слабее. 1/II в 10 часов вторая инъекция 2 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. Успокоилась на 3 часа. В 15 часов повторно получила инъекцию ИЭМ-22

в том же количестве. Весь день была спокойна. Ночь спала хорошо. 2/II 1956 г. в 10 часов 30 минут подкожно введено 4 мл того же раствора ИЭМ-22. До инъекции кровяное давление 125/80; пульс 80; дыхание 20. Через 1 час кровяное давление 105/65; пульс 88; дыхание 20. Полная обездвиженность 3 часа. Весь день и вечер была спокойна. Ночь спала плохо, но вела себя тихо. 6/II 1956 г. в 13 часов 35 минут подкожно введено 6 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. Кровяное давление, пульс, дыхание мало изменились. Была обездвижена до 21 часа, спала, затем вновь была возбуждена, но значительно слабее. Ночь спала плохо. 8/II 1956 г. в 11 часов вновь подкожно введено 6 мл 1,5% раствора ИЭМ-22. Через 5 минут прекратилось речевое возбуждение, полная обездвиженность удерживалась в течение 3 часов с последующим более тихим поведением до следующего дня. Ночь спала удовлетворительно. Выписана с улучшением.

Следовательно, по нашим наблюдениям, ИЭМ-22, как обладающий мощным седативным действием препарат, может быть использован в психиатрической клинике для борьбы с психомоторными возбуждениями у больных, особенно в случаях, когда обычные средства должного положительного эффекта не приносят.

Выводы

1. ИЭМ-22 — холинолитическое средство с выраженным действием на центральную нервную систему. При клинической проверке препарат показал большую широту терапевтической дозировки (от 3 до 90 мг) без патологических сдвигов в сердечно-сосудистой и дыхательной функциях. Он не обладает кумулятивным действием и может применяться больными длительное время (месяцами).

2. Клинико-электрокардиографическое изучение больных с нормальным и повышенным кровяным давлением показало отсутствие сосудосуживающего влияния ИЭМ-22 на коронарную систему, но в ряде наблюдений, напротив, было обнаружено улучшение коронарного кровообращения.

3. ИЭМ-22 весьма благоприятно действует при гиперацидном гастрите, надолго снижая кислотность желудочного содержимого и улучшая тем самым течение заболевания.

4. Терапевтический эффект от ИЭМ-22 достигается в большинстве случаев при бронхиальной астме, даже при особо тяжелом течении этого заболевания. Этот эффект наблюдается как в смысле купирования приступа бронхиальной астмы, так и в отношении улучшения астматического состояния.

5. Положительный эффект ИЭМ-22 обнаружен при спастических колитах, тогда как при гипертонической и язвенной болезнях лечебное его воздействие малоубедительно.

6. Особо эффективно применение ИЭМ-22 при меньеровском симптомокомплексе, так как на много месяцев устраняются приступы головокружения. Применение препарата в малой дозировке внутрь (0,002—0,003 г), по-видимому, может найти применение в качестве профилактического средства при морской и воздушной болезнях, так как действие его, по данным предварительных опытов, оказывается более интенсивным, чем от обычного аэрона.

7. ИЭМ-22 выявил удовлетворительное терапевтическое воздействие при амиостатическом синдроме у больных паркинсонизмом, по своему эффекту не уступающее тропацину. Однако оба эти препарата плохо снимают всякого рода подкорковые гиперкинезы.

8. ИЭМ-22 удовлетворительно снимает состояние абстиненции у хронических алкоголиков.

9. В больших терапевтических дозах (30—60—90 мг) ИЭМ-22 временно устраняет психомоторное возбуждение у психических больных.

10. ИЭМ-22 несомненно заслуживает дальнейшего разностороннего клинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

Голиков С. Н. Тезисы докладов совещания по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ 13—16 июня 1956 27, Тарту, 1956. — Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 41, № 4, 575, 1955.— Крылов С. С. Фармакол. и токсикол., 19, № 3, 21, 1956. — Либерман С. С. Тезисы докладов совещания по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ 13—16 июня 1956, 57, Тарту, 1956. — Lands A. M. J. Pharmacol. a. exp. Therap., 102, 4, 219, 1951.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ ПРОИЗВОДНЫХ ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА И ТРОПИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Н. А. Хараузов

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Успехи фармакологии и синтетической химии последних лет позволили получить значительное количество соединений тропина и диэтиламиноэтанола, составивших большую группу веществ, влияющих на холинореактивные системы (Блайк, 1944; В. М. Карасик, 1946; Бове и Бове-Нитти, 1948; Лендс, 1951; Гьермек, 1951; С. В. Аничков и М. Л. Беленький, 1953; Бюрги, 1951, 1955). Широкое изучение влияния их на периферические М- и Н-холинореактивные системы позволило вывести некоторые закономерности о связи между структурой и действием их на организм. Однако различия в реакциях холинореактивных систем (С. В. Аничков, 1952; З. И. Веденеева, 1953; В. М. Карасик, 1946 и др.) исключают возможность автоматического переноса на центральную нервную систему закономерностей, полученных на периферических холинореактивных системах. Выяснение такого рода закономерностей в действии соединений тропина (а равно и скопина) и диэтиламиноэтанола на центральную нервную систему особенно важно как в отношении изучения влияния на холинореактивные системы головного мозга, так и в связи с широким использованием их в лечебной практике для регуляции деятельности центральной нервной системы. Из соединений тропина, скопина и диэтиламиноэтанола широкое лечебное применение имеют препараты, оказывающие холинолитическое действие. Вещества эти (препараты группы атропина, скополамин, парпанит и др.) применяются в качестве лечебных средств при наличии гиперкинезов и особенно при заболеваниях, сопровождающихся явлениями паркинсонизма.

В проведенном нами в свое время (1954) исследовании было обращено внимание на установление метода и пути изыскания веществ, пригодных для лечения больных с явлениями паркинсонизма. Из числа обследованных экспериментальных гиперкинезов централь-

ного происхождения были выделены никотиновый и ареколиновый. Оба они оказались наиболее пригодными для установления активности холинолитиков, предназначаемых для лечения больных с явлениями паркинсонизма.

При изучении различного рода гиперкинезов нам пришлось изменить или вновь разработать некоторые методические приемы. В частности, при изучении никотинового гиперкинеза у кроликов мы использовали методику, предложенную Бовэ и Лонго (1951), но в отличие от нее укладывали животное полностью на доску станка и, оставив одну конечность для регистрации гиперкинеза, фиксировали его так, как это обычно делается при фиксации кролика

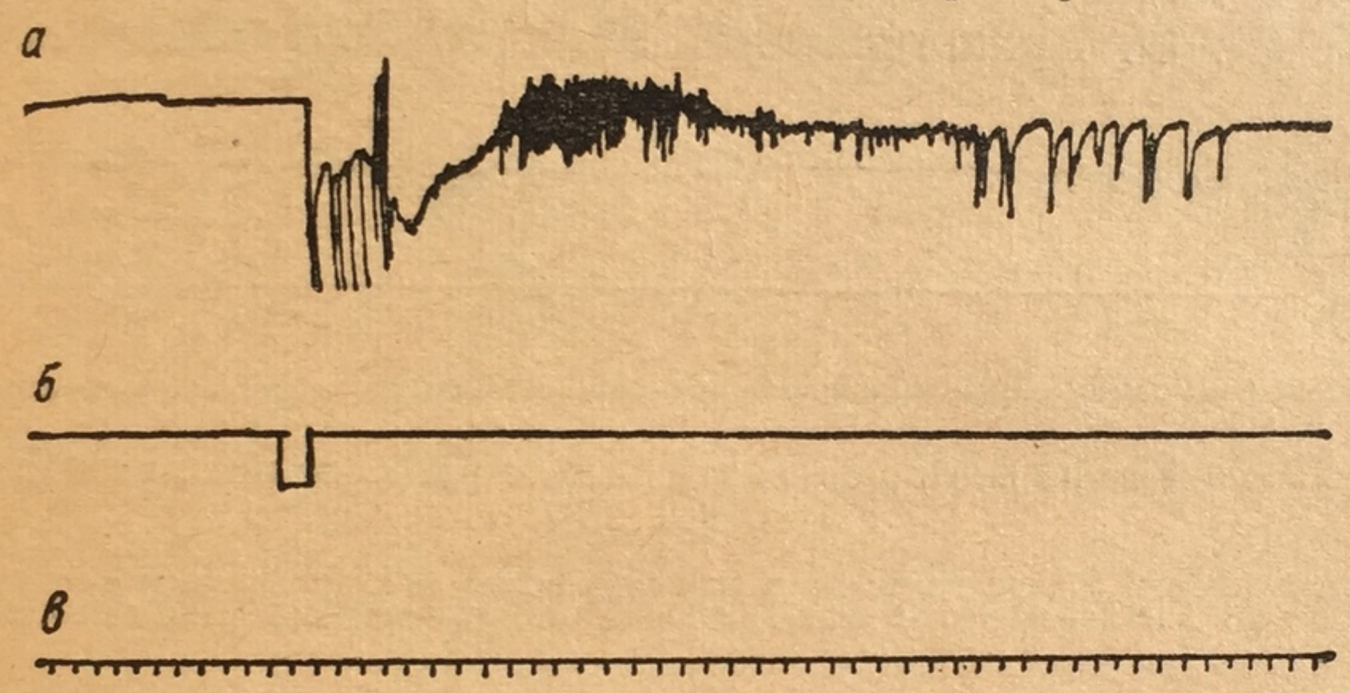


Рис. 1. Две фазы изменений в сокращении мускулатуры конечности кролика под влиянием никотина. Кролик самец, вес 1760 г.

а — запись движений конечности; представлены две фазы изменений в сокращении мускулатуры конечности после введения никотина; *б* — внутривенное введение никотина (0,8 мл 0,1% 0,45 мг/кг); *в* — отметка времени (5 секунд).

в станке. При этом мы могли зарегистрировать две отчетливые фазы гиперкинеза: фазу, характеризующуюся относительно резкими размашистыми сокращениями мускулатуры конечности, и фазу с частыми сокращениями, определяемыми обычно термином тремор — дрожание (рис. 1). Примечательно, что, как это имело место и в ганглиях, начальная фаза возбуждения сменялась последующим «параличом», проявлявшимся в отсутствии реакции (тремор, судороги) животных (кролики, мыши) на повторное введение никотина.[1] В наших опытах реакция животных на повторное введение восстанавливалась лишь по прошествии 2 и более часов (рис. 2).

Исходя из представлений о холинолитической природе никотинового «паралича» (В. М. Карасик, 1946; Л. И. Танк, 1947), мы пытались устранить его введением прозерина, так же как устранить паралич ганглиев, вызываемый некоторые ганглионарными веществами. (Рендаль и др., 1949). Однако в наших опытах и после

[1] Мы вводили имевшийся в нашем распоряжении препарат никотина (основание) кроликам внутривенно в дозе 0,4—0,45 мг/кг, а мышам — внутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг.

внутривенного введения кроликам прозерина от 17 до 220 γ/кг повторное введение никотина также не вызывало тремора. Эти отрицательные данные могут свидетельствовать о различии в действии никотина на центральную нервную систему и ганглии вегетативной нервной системы. Различие это подтверждается литературными указаниями на невозможность подавить никотиновый тремор у кроликов некоторыми веществами, сравнительно легко подавляющими «никотиновое возбуждение» в ганглиях вегетативной нервной системы (спартеин, иодид-пентаметилен-бис-триметиламмоний, ТЭА).

При введении кроликам и мышам ареколина (бромисто-водородная соль) нами получены данные, аналогичные описанным уже в литературе (К. Ф. Архангельский, 1899; Н. В. Голяховский, 1948;

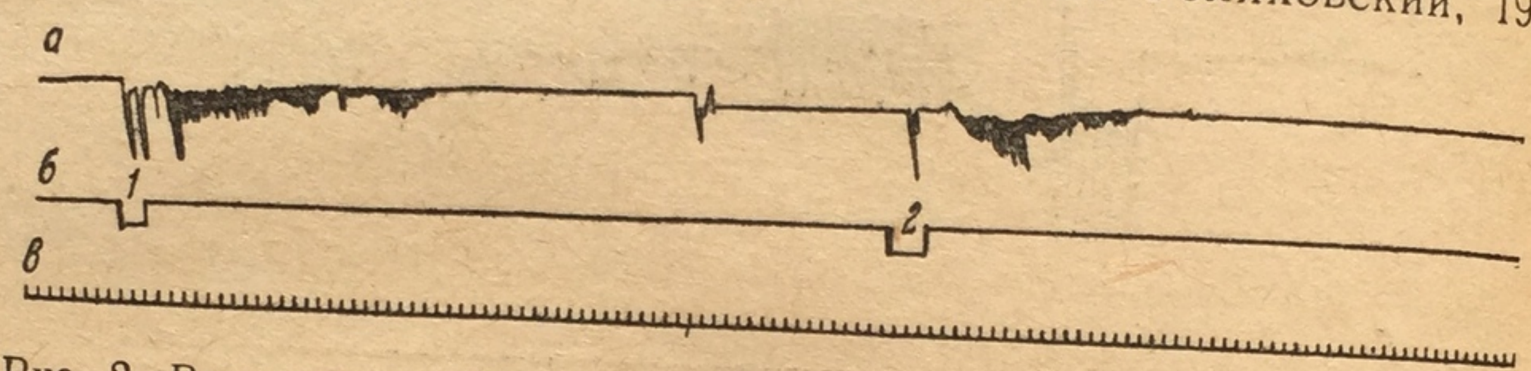


Рис. 2. Реакция на повторное внутривенное введение никотина. Кролик самец, вес 2540 г.

а — запись движений задней конечности на двукратное внутривенное введение никотина (0,47 мг/кг); *б*: *1* и *2* — моменты введения никотина, *в* — отметка времени (5 секунд).

М. В. Паньшина, 1951; 1952; и др.). Особенно отчетливый и сравнительно длительный (до 12 минут) тремор мы наблюдали у мышей при подкожном введении ареколина в дозе 25 мг/кг.

При попытках выяснить локализацию в нервной системе участков, с которыми связаны никотиновый и ареколиновый гиперкинезы, оказалось, что удаление полушарий головного мозга, равно как и подкорковых узлов, зрительного бугра и значительной части среднего мозга, у кроликов не предотвращает наступления никотинового тремора. Проведенные на крысах опыты показывают, что удаление этих же отделов центральной нервной системы не предупреждает наступления ареколинового тремора. Полное удаление среднего мозга и нарушение целости части заднего мозга устраняют возможность получения как никотинового, так и ареколинового треморов. Не наступает также тремора задних конечностей у животных с перерезанным спинным мозгом.

Если рассматривать гиперкинезы у животных при введении никотина как реакцию Н (никотино)-чувствительных систем, а при введении ареколина как реакцию М (мускарино)-чувствительных систем (С. В. Аничков и М. И. Гребенкина, 1946; Н. В. Голяховский, 1948; и др.), то в центральной нервной системе (головном мозгу) нам не удалось выявить анатомического разграничения М- и Н-холинореактивных систем. Видимо, все отделы головного мозга содержат как М, так и Н-холинореактивные системы, хотя значение их в различных отделах центральной нервной системы может быть различным. Средний мозг и, видимо, верхние отделы

заднего мозга содержат в равной мере хорошо реактивные как Н-, так и М-холинореактивные системы.

Получив подтверждение литературных указаний о центральном происхождении никотинового (Аманте, 1920; Диксон, 1924; В. В. Молотков, 1931; М. П. Николаев, 1932; Бовэ и Лонго, 1951; и др.) и ареколинового (Н. В. Голяховский, 1948; и др.) гиперкинезов и установив отсутствие анатомического разграничения М- и Н-холинореактивных систем в головном мозгу, мы приступили к изучению влияния на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы веществ: 1) группы диэтиламиноэтанола (диэтиламиноэтанол, β-хлордиэтиламиноэтан, пентафен, новокаин и ИЭМ-22) и 2) группы тропина и скопина (тропин, 3-хлортропан, гоматропин, скополамин, дифенилуксусный эстер тропина).

Изучение влияния диэтиламиноэтанола на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы показало, что, кроме отмеченного в литературе (Лендс, 1951; С. В. Аничков и М. Л. Беленький, 1953) холиномиметического действия, диэтиламиноэтанол подавляет никотиновый гиперкинез как у кроликов, так и у мышей. Тропанол (3-тропанол) аналогичен диэтиламиноэтанолу не только в отношении холиномиметических эффектов (Кешни, 1924; Лендс, 1951; С. В. Аничков и М. Л. Беленький, 1953), но, как показывают наши данные, и в отношении подавления никотинового гиперкинеза. Эта аналогия относится не только к характеру воздействия, но и к дозировке. Оба вещества подавляют никотиновый гиперкинез лишь в относительно больших дозах.

Примечательно, что замена гидроксила галоидом (хлором) как в диэтиламиноэтаноле, так и в тропаноле ведет к резкому повышению их активности в отношении никотинового гиперкинеза. Это наглядно иллюстрируется сопоставлением оптимальных доз, подавляющих никотиновый гиперкинез (табл. 1).

Таблица 1

Сопоставление доз диэтиламиноэтанола, тропанола, β-хлордиэтиламиноэтана и 3-хлортропана, подавляющих никотиновый гиперкинез у кроликов и мышей

Вещества	Оптимальные дозы (мг/кг), подавляющие никотиновый гиперкинез	
	у кроликов (внутривенно)	у мышей (вутрибрюшинно)
Диэтиламиноэтанол	176,0	400,0
Тропанол	200,0	450,0
β-хлордиэтиламиноэтан	5,0	70,0
3-хлортропан	0,5	20,0

Хлорсодержащие соединения, имея общее в степени токсичности, в наличии холиномиметических эффектов и в подавлении никотинового гиперкинеза, существенно отличаются по характеру вызывае-

мых токсических явлений. β-хлордиэтиламиноэтан при нанесении на кожу и слизистые оболочки вызывает воспалительные изменения и последующий некроз тканей. При внутривенном введении его кроликам и внутрибрюшинно мышам наступают нарушения рефлексов положения и реакции на вращение. Ничего подобного при введении 3-хлортропана кроликам и мышам мы не наблюдали. Различие между β-хлордиэтиламиноэтаном и 3-хлортропаном, видимо, связано с различным положением галоида по отношению к азоту. Для получения соответствующих «кожно-нарывных» эффектов необходимо, чтобы галоид находился в β-положении к азоту (Филипс, 1950; Никкерсон и Гумб, 1949), тогда как в 3-хлортропане он расположен в γ-положении. В отношении же иных эффектов, в данном случае противоникотинового, видимо, такое положение не обязательно, так как γ-хлордиэтиламиноэтан и 3-хлортропан дают противоникотиновый эффект.

Эти наши данные согласуются с указаниями (Лендс, 1951) на относительность значения расстояния между азотом и углеродом конечной замещенной метильной группы для холинолитических эффектов. Установленное нами подавление никотинового гиперкинеза тропином согласуется с отмечаемым в литературе парализующим действием его на ганглии (Л. Гьермек, 1951) и с указанием на никотиноподобные эффекты в действии 3-хлортропана (М. Полоновский и В. Гацард, 1931).

При изучении сложных эфиров диэтиламиноэтанола и тропина нами были получены данные, позволившие выявить общие положения, характеризующие влияние отдельных групп веществ на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы.

Изучение влияния пентафена на гиперкинезы

Пентафен (диэтиламиноэтиловый эфир фенилциклопентакарбоновой кислоты) кроликам вводился внутривенно в виде 1% водного раствора за 5 минут до последующего внутривенного введения никотина и мышам внутрибрюшинно за 10 минут до последующего внутрибрюшинного введения никотина.

Таблица 2

Применение пентафена при никотиновом гиперкинезе у кроликов

Дозы (мг/кг) внутривенно	Количество животных в опыте	Количество животных, у которых не было гиперкинеза при введении никотина	Оценка эффекта
0,5	3	0	—
0,8	3	1	±
1,0	5	2	±
2,0	4	2	±
3,0	5	5	+
5,0	3	3	+
8,0	2	2	+

В дозе 0,5 мг/кг пентафен никотинового гиперкинеза не подавлял.

Дозы 0,8—2 мг/кг вызывали подавление тремора лишь у части кроликов и в случае наступления тремора часто отмечалось значительное понижение его интенсивности. Дозы 3 мг/кг и выше никотиновый гиперкинез подавляли у всех животных (табл. 2). Изменение дыхания (учащение и усиление) при введении никотина иногда наблюдается и после предварительного введения относительно больших доз пентафена (5 мг/кг веса).

На мышах пентафен при внутрибрюшинном введении подавлял никотиновый тремор и судороги в дозах 40 мг/кг и выше (табл. 3). Дозы в 5 мг/кг не давали заметного изменения ни интенсивности, ни времени течения никотиновой интоксикации (судорог, тремора). Дозы, подавляющие никотиновый гиперкинез, не устраняли учащения дыхания и хвостовой реакции (поднятие хвоста).

Таблица 3

Применение пентафена при никотиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших на никотин	у которых наблюдался только тремор	у которых наблюдались судороги	погибших
5,0	0	1	9	1
10,0	1	1	8	1
20,0	5	0	5	2
30,0	8	1	1	0
40,0	10	0	0	0

Влияние пентафена на ареколиновый гиперкинез изучалось на мышах. Пентафен вводился им внутрибрюшинно за 10 минут до ареколина, вводившегося подкожно в 0,1% водном растворе в дозах 25—35 мг/кг.

Оказалось (табл. 4), что при введении пентафена в дозах 20 мг/кг и выше ареколиновый гиперкинез нацело подавлялся. Дозы 5 мг/кг и меньше ареколинового гиперкинеза не подавляли, хотя некоторое снижение продолжительности ареколинового тремора наблюдалось и в этих дозах. Другие явления ареколиновой интоксикации (слюнотечение, частая дефекация) также подавляются пентафеном в дозах, предупреждающих появление гиперкинеза.

Для более полного сопоставления нами были поставлены опыты по определению токсичности пентафена для мышей. Пентафен вводили им внутрибрюшинно в 0,3% и 1% растворах в количестве 0,4—0,6 мл. Наблюдавшаяся картина не отличалась от описанной в литературе (Брискин, 1950). Из симптомов отравления мы фиксировали время наступления судорог и смерти животных. Полученные данные представлены в табл. 5.

Таблица 4

Применение пентафена при ареколиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей, у которых не наблюдался тремор при введении ареколина	Примечание
3,0	0	Слюнотечение у 9 мышей
5,0	0	Слюнотечение у всех мышей
10,0	7	Слюнотечение у 5 мышей
15,0	9	
20,0	10	Слюнотечения не наблюдалось

Таблица 5

Токсичность пентафена при внутрибрюшинном введении мышам
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг)	Количество мышей		Интегрированные данные	
	у которых наблюдались судороги	погибших	% смертности	% судорог
70,0	—	—	—	—
80,0	—	—	—	—
90,0	3	—	—	17,6
100,0	6	—	—	56,2
120,0	8	—	—	85,0
130,0	10	—	—	96,4
140,0	10	—	—	97,3
150,0	10	—	—	97,9
160,0	10	1	3,8	98,2
180,0	10	2	15,7	98,5
200,0	9	5	52,9	98,7
215,0	10	9	85,0	100,0
240,0	10	9	92,5	100,0
260,0	10	9	97,2	100,0
280,0	10	10	100,0	100,0

Как видно, пентафен в дозах 90 мг/кг вызывает судороги у части животных (17,6%), в дозах 130 мг/кг — у 96,4% мышей, а в дозах 215 мг/кг — у всех животных. Смертность у 3,8% мышей наступает при дозах 160 мг/кг, а 100% смертность — при дозах 280 мг/кг. Отмечается сравнительно большая обратимость токсического процесса, что может быть в известной мере связано с ферментативным расщеплением пентафена (парпанит) (Пульфер, 1951).

Изучение влияния дифацила на гиперкинезы

Опыты по изучению влияния дифацила (спазмолитин, дифенил — уксусный эфир диэтиламиноэтанола) на никотиновый гиперкинез у кроликов показали, что в дозах менее 1 мг/кг дифацил не подавляет его, в дозах 1—2 мг/кг — подавляет лишь у некоторых животных, а в дозах 3 мг/кг и выше — полностью подавляет у всех подопытных животных (табл. 6), но не всегда устраняет полностью явлений никотиновой интоксикации; у части животных наблюдались одышка, слюнотечение, однократные или повторные резкие редкие сокращения конечности в момент введения никотина.

Таблица 6

Применение дифацила при никотиновом гиперкинезе у кроликов

Дозы (мг/кг) внутривенно	Реакция на введение никотина	Дозы (мг/кг) внутривенно	Реакция на введение никотина
0,52—0,88	+	2,5	+
1,0	±	2,6	—
1,1	±	2,6	—
1,2	+	2,8	+
1,5	+	2,8	—
2,0	+	3,0—8,8	—
2,0—2,4	—		

Примечание: + наличие тремора, ± слабая, сомнительная реакция, — отсутствие тремора.

В опытах на мышах (табл. 7) полное подавление никотинового гиперкинеза (тремор и судороги) наблюдалось лишь при внутрибрюшинном введении дифацила в дозах 80 мг/кг; дозы же 10 мг/кг и менее никотинового гиперкинеза не подавляли.

Таблица 7

Применение дифацила при никотиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдались судороги	погибших
10,0	0	1	9	8
20,0	2	2	6	1
50,0	7	1	2	0
70,0	9	0	1	0
80,0	10	0	0	0

Ареколиновый гиперкинез дифацил подавляет у мышей в дозах 80 мг/кг (табл. 8).

Таблица 8

Применение дифацила при ареколиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдалось слюнотечение	погибло
20,0	0	10		0
50,0	3	7	2	0
70,0	5	5	1	0
80,0	10	0	0	0

Изучение влияния новокаина на гиперкинезы

Из эстеров диэтиламиноэтанола широкое применение имеет диэтиламиноэтиловый эфир парааминобензойной кислоты — новокаин. При изучении влияния его на никотиновый и ареколиновый гипер-

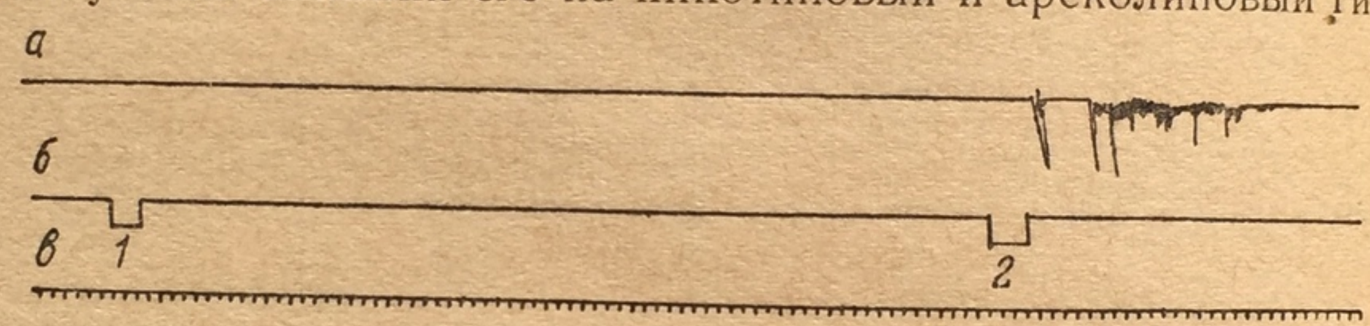


Рис. 3. Наличие реакции на введение никотина после внутривенного введения малых количеств новокаина. Кролик самец, вес 3040 г.

а — запись движений задней конечности; *б*: *1* — момент введения внутривенно новокаина (2,9 мг/кг); *2* — момент введения внутривенно никотина (0,46 мг/кг); *в* — отметка времени (5 секунд).

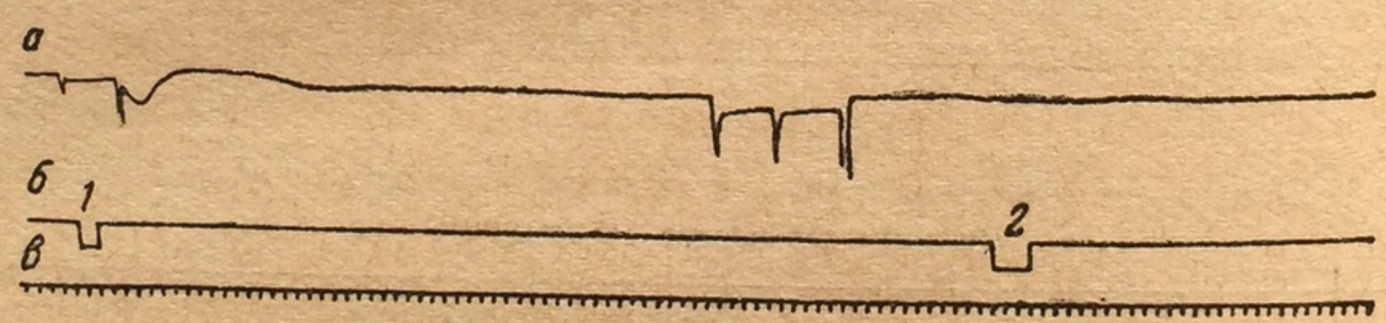


Рис. 4. Отсутствие реакции на введение никотина после внутривенного введения больших количеств новокаина. Кролик самец, вес 3240 г.

а — запись сокращений задней конечности; *б*: *1* — момент введения внутривенно новокаина (21,6 мг/кг); *2* — момент введения внутривенно никотина (0,46 мг/кг); *в* — отметка времени (5 секунд).

кинезы нами были получены данные, сходные с описанными в литературе (Кан и Лайнс, 1951; М. В. Паньшина, 1951). Дозы менее 5 мг/кг не подавляют никотиновый гиперкинез у кроликов (табл. 9 и рис. 3), дозы от 5 до 18 мг/кг дают эффект у части животных и лишь при введении 20 мг/кг и выше наблюдалось полное подавление никотинового гиперкинеза (рис. 4).

Таблица 9

Применение новокаина при никотиновом гиперкинезе у кроликов

Дозы (мг/кг) внутривенно	Реакция на введение никотина
2,9—3,1	+
5,0—5,4	—
5,5	±
10,1—11,1	—
12,0	+
15,0	±
16,0	—
17,0	+
18,2	±
19,8—31,0	—

Примечание. + тремор, ± слабая сомнительная реакция, — отсутствие тремора.

Если при внутривенном введении новокаина кроликам никотиновый гиперкинез у них подавлялся, то у мышей (внутрибрюшинное введение) эта картина была менее резкой, но все же отчетливо наблюдалось снижение количества «судороживших» мышей и полное подавление никотинового гиперкинеза у части животных (табл. 10).

Таблица 10

Применение новокаина при никотиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	у которых не наблюдалось реакции	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдались судороги	погибших
50,0	0	3	7	1
100,0	2	5	3	0
140,0	3	3	4	0

Литературные данные свидетельствуют о значительно более сильном периферическом холинолитическом эффекте сложных эфиров аминоспиртов и ароматических оксикислот, чем у сложных эфиров аминоспиртов с ароматическими кислотами (Лендс, 1951; С. В. Аничков и М. Л. Беленький, 1953; и др.). Данные С. С. Крылова (1953) указывают на различие в действии на центральную нервную систему эстеров ароматических кислот и ароматических оксикислот (исследовались дифацил и эстер ИЭМ-22).

Изучение влияния ИЭМ-22 на гиперкинезы

Мы исследовали влияние на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы ИЭМ-22, или ВИН-5605 (сложный эфир диэтиламиноэтанола и дифенилгликолевой кислоты), отличающегося от дифацила лишь наличием гидроксила в кислотной части молекулы.

Опыты на кроликах и мышах свидетельствовали об отсутствии у ИЭМ-22 способности подавлять никотиновый гиперкинез (табл. 11).

Таблица 11

Применение ИЭМ-22 при никотиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдались судороги	погибших
5,0	0	0	10	2
10,0	1	0	9	1
20,0	0	0	10	1
50,0	0	6	4	0
70,0	1	4	5	1

Дозы 0,46 — 11,6 не снимали тремора у кроликов. Лишь в больших дозах (5—10 мг/кг) иногда наблюдалось устранение первой фазы гиперкинеза (редких, резких движений конечности) и заметное ослабление самого тремора (рис. 5). На мышах при внутри-

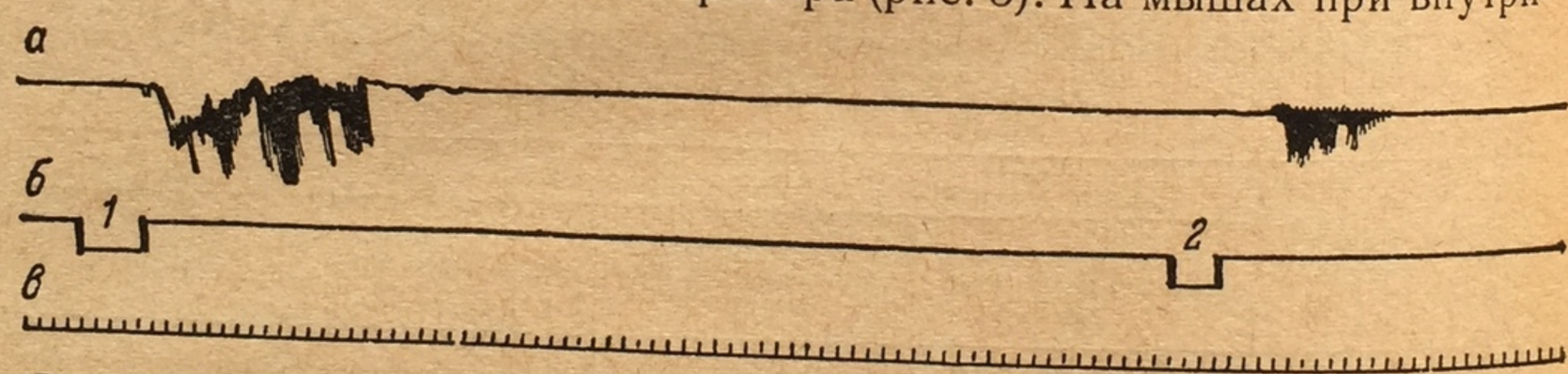


Рис. 5. Наличие реакции на введение никотина после внутривенного введения ИЭМ-22. Кролик самец, вес 2440 г.

а — запись движений задней конечности; *б*: *1* — момент введения внутривенно эстера ИЭМ-22 (5,3 мг/кг), *2* — момент введения внутривенно никотина (0,45 мг/кг); *в* — отметка времени (5 секунд).

брюшинном введении ИЭМ-22 в дозах, вызывающих начальные явления интоксикации (быстро проходящие клонические судороги у части животных), наблюдалось снижение количества мышей, у которых отмечались судороги после введения соответствующих доз никотина (таблл 11).

Эти данные свидетельствуют о некотором ослаблении никотинового гиперкинеза под влиянием токсических доз ИЭМ-22, но полного подавления никотинового гиперкинеза не наблюдается.

Иная картина влияния эстера ИЭМ-22 на ареколиновый гиперкинез. Из табл. 12 видно, что уже в дозе 1 мг/кг подавляет ареколиновый гиперкинез более чем у половины подопытных мышей, а доза 3 мг/кг предупреждает наступление ареколинового тремора и других явлений ареколиновой интоксикации у всех 10 подопытных животных.

Таблица 12

Применение ИЭМ-22 при ареколиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдалось слюнотечение	погибших
0,5	0	10	5	0
1,0	6	4	0	0
3,0	10	0	0	0

Следовательно, ИЭМ-22, производное диэтиламиноэтанола и дифенилгликолевой кислоты (т. е. ароматической оксикислоты), в отличие от пентафена и дифацила, не подавляет полностью никотинового гиперкинеза, но подавляет ареколиновый. Такие данные получены нами и в отношении некоторых сложных эфиров тропина и скопина.

Изучение влияния гоматропина (фенилгликолевого эфира тропина) на гиперкинезы

Мы пользовались бромистоводородной солью фенилгликолевого (оксифенилуксусного) эфира тропина, называемого гоматропином.

Довольно значительная литература по фармакологии гоматропина (Махт, 1922; В. В. Николаев, 1929; Кешни, 1924; Бовэ и Бовэ-Нитти, 1948; Гудман и Джильман, 1947; Гъермек, 1951) свидетельствует о сходстве действия его с атропином (в отношении к периферическим холинолитическим и центральным возбуждающим эффектам). Отличается от атропина он сравнительно быстро наступающим и быстро проходящим действием; кроме того, он действует сравнительно слабее атропина.

В наших опытах на кроликах и мышах гоматропин не подавлял никотинового гиперкинеза даже в дозах, близких к токсическим (на кроликах испытывались дозы 10—70 мг/кг, а на мышах — 10—100 мг/кг; от больших доз животные гибли). Иначе действовал гоматропин при ареколиновом гиперкинезе у мышей. В дозах 10 мг/кг он подавлял у большинства мышей ареколиновый гиперкинез, а в дозах 15 мг/кг у всех 10 подопытных мышей он подавлял ареколиновый тремор (табл. 13) и другие явления ареколиновой интоксикации.

Таблица 13

Применение гоматропина при ареколиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдалось слюнотечение	погибших
5,0	0	10	0	0
10,0	8	2	0	0
15,0	10	0	0	0

Следовательно, гоматропин, аналогично эстеру ИЭМ 22, не подавляет никотинового гиперкинеза и подавляет ареколиновый, но отличается тем, что дозы, подавляющие ареколиновый гиперкинез, у него в 5 раз больше, чем у эстера ИЭМ-22.

Изучение влияния фенилуксусного эфира тропина на гиперкинезы

Фенилуксусный эфир тропина отличается от гоматропина тем, что в кислотной части молекула не содержит гидроксила.

Мы пользовались синтезированной в химической лаборатории отдела фармакологии ИЭМ С. Ф. Торфом хлористоводородной солью

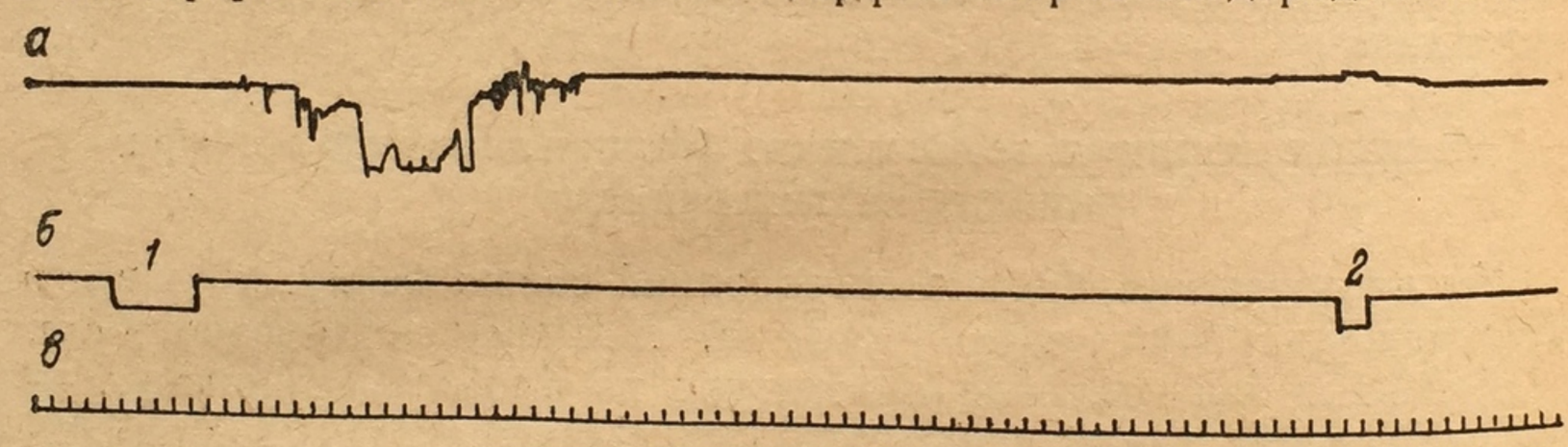


Рис. 6. Отсутствие реакции на введение никотина после внутривенного введения фенилуксусного эфира тропина. Кролик самец, вес 2400 г.

а — запись движений конечности; *б*: *1* — момент введения внутривенно фенилуксусного эфира тропина (14,5 мг/кг), *2* — момент введения внутривенно никотина (1,1 мл 0,1%); *в* — отметка времени (5 секунд).

фенилуксусного эфира тропина. Оказалось, что при внутривенном введении кроликам 11,2 мг/кг и менее подавления никотинового тремора не наблюдается, а дозы 14,5—15 мг/кг и выше подавляют его (рис. 6). На мышах дозы в 30 мг/кг подавляли никотиновый гиперкинез у 9 мышей из 10 опытных. При внутривенном введении кроликам фенилуксусного эфира тропина в дозах 14—16 мг/кг наблюдаются кратковременные проходящие клонические судороги; дозы в 30 мг/кг при внутривенном введении кроликам и 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении мышам вызывают выраженные токсические явления (клонические судороги) и часть животных гибнет.

На ареколиновый гиперкинез эта соль в дозах 30 мг/кг действовала подавляюще у 7 мышей из 10, а в дозах 40 мг/кг — у 9 из 10, большие же дозы, как уже указывалось, сами дают токсические явления (тремор, клонические судороги).

Обобщая данные, полученные при изучении влияния оксифенилуксусного эфира тропина (гоматропина) и фенилуксусного эфира тропина на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы экспериментальных животных, можно отметить, что 1) гоматропин не подавляет никотинового гиперкинеза и подавляет ареколиновый; 2) фенилуксусный эстер тропина подавляет и никотиновый, и ареколиновый гиперкинезы и 3) дозы фенилуксусного эстера тропина, вызывающие оптимальный эффект при ареколиновом гиперкинезе, в 3 раза больше, чем у гоматропина, и близки к токсическим.

Литературные данные о спазмолитической активности аминоэфиров ароматических кислот свидетельствуют о большей активности двузамещенных эстеров уксусной кислоты и, в частности, указывают на сравнительно более интенсивное распространенное действие аминоэфиров дифенилуксусной кислоты (Блайк, 1944; Леви Жанна, 1948).

Изучение влияния дифенилуксусного эфира тропина (тропацина) на гиперкинезы

Имея данные о влиянии на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы дифацила (эстера дифенилуксусной кислоты и диэтиламиноэтанола), было интересно для сопоставления получить соответствующий материал о соединении, в которое вместо диэтиламиноэтанола входил бы представитель второй из исследованных нами групп спиртов, т. е. тропин. К тому же изучавшийся нами фенилуксусный эстер тропина оказался относительно малоактивным, что также побуждало к получению соответствующего двузамещенного эстера уксусной кислоты.

Нами исследована полученная в химической лаборатории отдела фармакологии ИЭМ АМН СССР Н. А. Захаровой хлористоводородная соль сложного эфира тропина и дифенилуксусной кислоты. Это — белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в воде; температура плавления 212—213°.

Из литературы известно указание на противоспастическое действие его (А. Бюргер, 1951). [1]

---

[1] В конце 1953 г., когда наше исследование было уже закончено и часть материалов была доложена на заседании секции фармакологии Ленинградского общества физиологов, биохимиков и фармакологов им. И. М. Сеченова (см. протокол заседания № 505 от 10/III 1953 г.), была опубликована работа М. Д. Машковского, в которой приведены обширные данные по фармакологическому анализу дифенилуксусного эстера тропина, названного тропацином. По его данным, тропацин оказывает литическое действие на М- и Н-холинореактивные системы периферии, дает спазмолитические и местноанестезирующие эффекты и противодействует никотиновому гиперкинезу.

Полученные нами данные, оправдали наши предположения, подтвердив установленное отношение эстеров ароматических кислот (не содержащих в кислотной части молекулы гидроксила) к никотиновому и ареколиновому гиперкинезам. Оказывается, что внутривенное введение дифенилуксусного эстера тропина кроликам при никотиновом гиперкинезе в дозе 6 мг/кг и выше полностью подавляет никотиновый гиперкинез (рис. 7). Дозы ниже 5 мг/кг этого

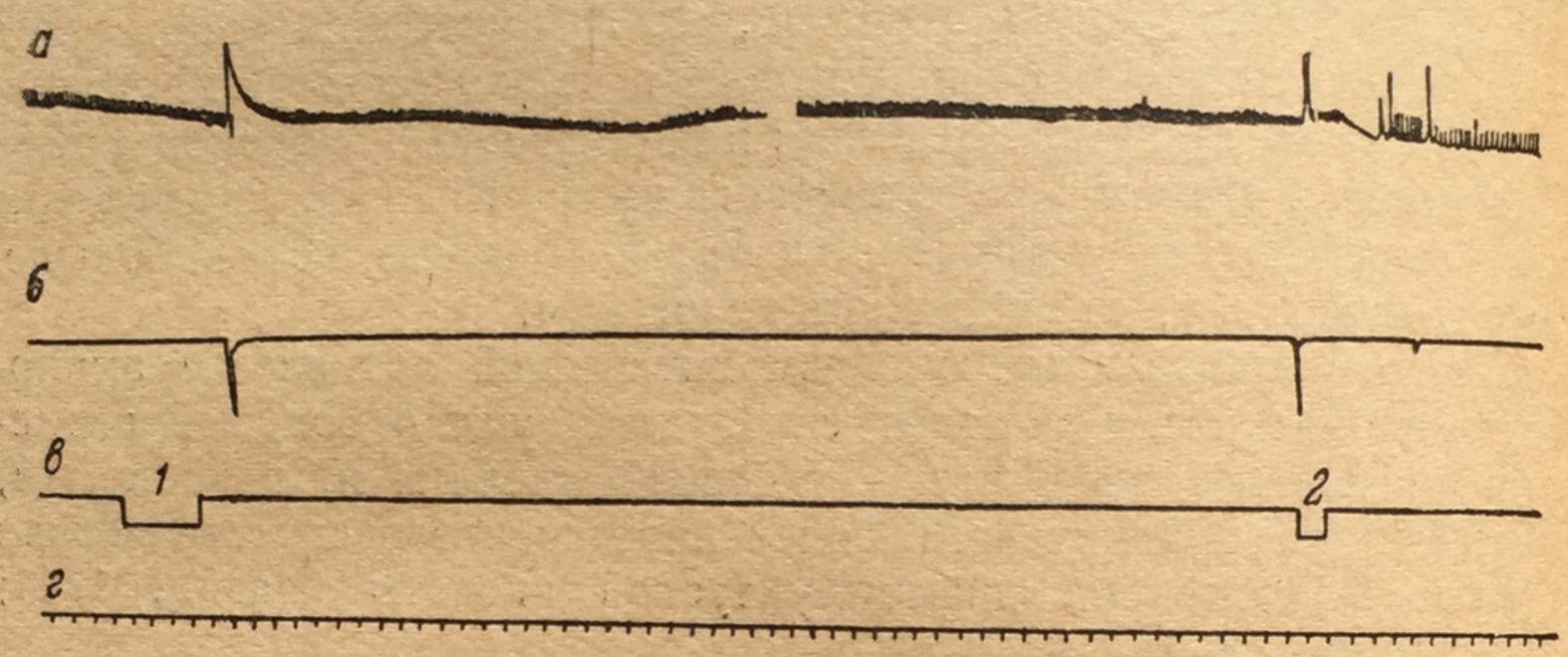


Рис. 7. Отсутствие реакции на введение никотина после внутривенного введения дифенилуксусного эфира тропина (тропацина). Кролик самец, вес 2500 г.

а — запись дыхания с помощью манжетки; *б* — запись движений конечности; *в*: *1* — момент введения внутривенно дифенилуксусного эфира тропина (6 мг/кг), *2* — момент введения внутривенно никотина (0,48 мг/кг); *г* — отметка времени (5 секунд).

эффекта не дают. На мышах при внутрибрюшинном введении 10 мг/кг этого вещества наблюдается подавление никотинового тремора и судорог у 5 мышей из 10, а доза 20 мг/кг подавляет никотиновый гиперкинез у всех 10 подопытных животных.

Опыты с применением дифенилуксусного эстера тропина при ареколиновом гиперкинезе у мышей показывают, что уже 5 мг/кг подавляют тремор у 2 мышей из 10, а доза 15 мг/кг полностью подавляет ареколиновый гиперкинез и другие явления ареколиновой интоксикации (слюнотечение) у всех 10 подопытных мышей.

Сопоставляя дифенилуксусный эстер тропина с близко к нему стоящим дифацилом, оказывается, что оба они подавляют как никотиновый, так и ареколиновый гиперкинезы.

Изучение влияния скополамина на гиперкинезы

Одним из веществ, близко стоящим к тропиновым эфирам, является скополамин — сложный эфир спирта скопина и троповой кислоты (ароматической оксикислоты).

Уже первые исследования скополамина (К. Павлов, 1889; Д. А. Каменский, 1895) достаточно хорошо показали его периферическое действие. С атропином его роднит общность механизма действия, заключающаяся в блокировании холинореактивных систем организма. Известно и различие между атропином и скополамином, выражающееся в превалировании угнетающего (успокаивающего)

действия скополамина на центральную нервную систему взрослого организма (см. сводки Кешни, 1924; В. М. Карасик, 1934; М С. Франгулова, 1940; Бовэ и Бовэ-Нитти, 1948; Бюрги, 1951; и др.). Скополамин оказывает более сильное и быстро проходящее действие на М-холинореактивные системы (Инг, Дейс и Вайде 1945). По данным Н. В. Голяховского и М. В. Паньшиной, скополамин подавляет ареколиновый гиперкинез у мышей при подкожном введении

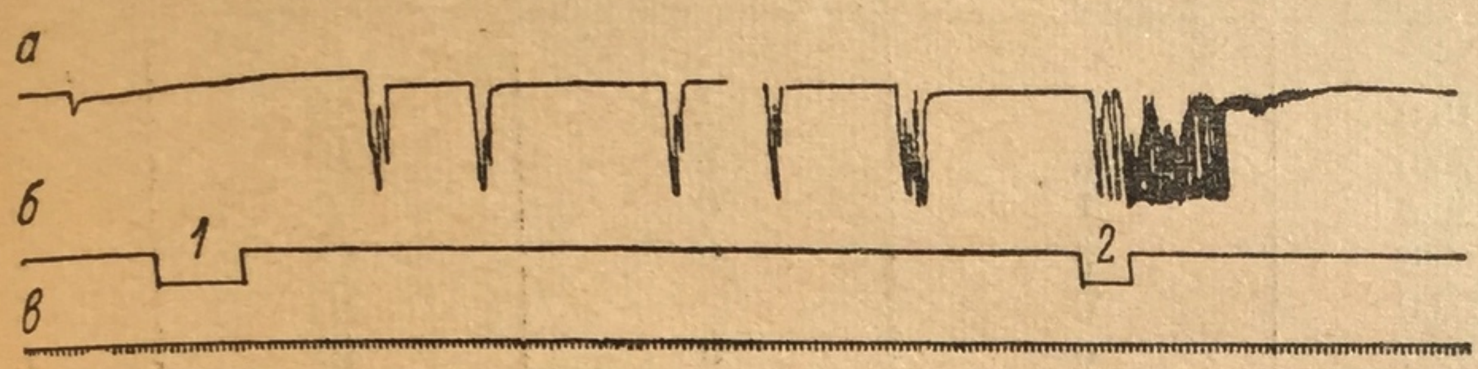


Рис. 8. Наличие реакции на введение никотина после внутривенного введения малых доз скополамина. Кролик самец, вес 2100 г.

а — запись движений задней конечности; *б*: *1* — момент введения внутривенно скополамина (4,7 мг/кг), *2* — момент введения внутривенно никотина (0,47 мг/кг); *в* — отметка времени (5 секунд).

в дозах 7 мг/кг. По данным Бовэ и Лонго (1951), он не подавляет никотиновый гиперкинез; данные же Кан и Лайнс (1951) говорят о подавлении никотинового гиперкинеза у части животных лишь при введении токсических доз.

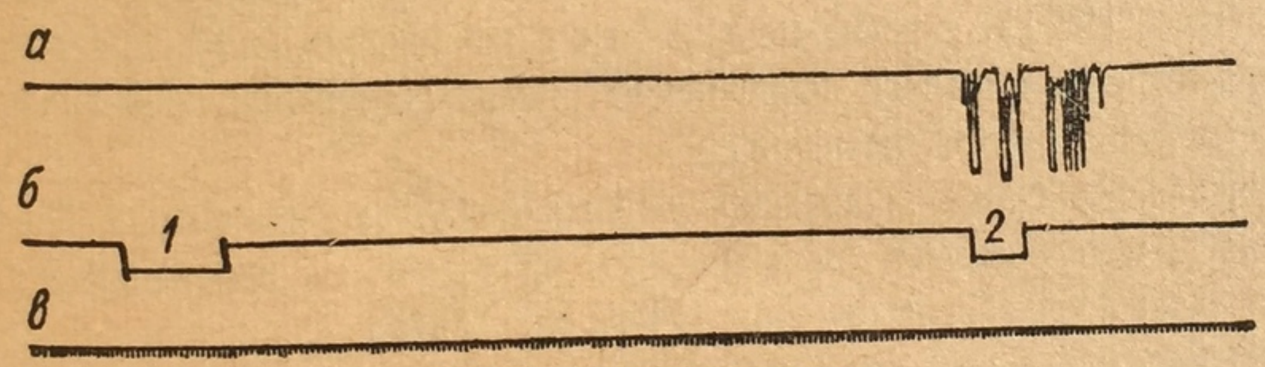


Рис. 9. Наличие реакции на введение никотина после внутривенного введения больших доз скополамина. Кролик самец, вес 1800 г.

а — запись движений задней конечности; *б*: *1* — момент внутривенного введения скополамина (75 мг/кг), *2* — момент внутривенного введения никотина (0,44 мг/кг); *в* — отметка времени (5 секунд).

В наших опытах скополамин кроликам вводился внутривенно в дозах от 2 до 90 мг/кг за 5 минут до введения никотина, а мышам различные дозы применялись внутрибрюшинно в первой группе опытов за 10 минут до введения никотина, во второй же — за 10 минут до подкожного введения 25—35 мг/кг ареколина.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что скополамин, не подавляя никотинового гиперкинеза (рис. 8 и 9 и табл. 14), подавляет ареколиновый, так как в дозе 0,25 мг/кг предупреждает ареколиновый тремор у 8 мышей из 10, а дозы в 1 мг/кг и выше подавляют его у всех 10 подопытных животных, причем слюнотечение отсутствовало во всех опытах.

Таблица 14

Применение скополамина при никотиновом гиперкинезе у мышей
(в каждом опыте 10 мышей)

Дозы (мг/кг) внутрибрюшинно	Количество мышей			
	не реагировавших	у которых наблюдался тремор	у которых наблюдались судороги	погибших
10,0	0	1	9	3
20,0	0	0	10	2
80,0	1	0	9	2
100,0	0	0	10	4
150,0	0		10	3
200,0	0	0	10	6

Заключение

Проведенное нами изучение сложных эфиров аминоспиртов с ароматическими кислотами и ароматическими оксикислотами выявило резкое различие между этими двумя группами соединений (табл. 15). Эстеры ароматических оксикислот и спиртов тропина, скопина и диэтиламиноэтанола вызывают отчетливое подавление ареколинового тремора и не подавляют или, как это указывается в литературе (Кан и Лайнс, 1951), слабо подавляют никотиновый тремор. Эстеры же ароматических кислот подавляют никотиновый, а в большинстве и ареколиновый гиперкинезы.

В литературе сравнительно давно была отмечена относительно большая мидриатическая активность эстеров, содержащих в кислотной части молекулы гидроксил (Пикте, 1891).

Изучавшиеся на протяжении ряда десятилетий вещества группы холинолитиков обычно тестировались по их периферическим эффектам (мидриатический, устранение контрактуры кишки, вагального торможения сердца и т. д.). Сравнительно слабые периферические эффекты сложных аминоэфиров, не содержащих в кислотной части молекулы гидроксила, повели к недооценке этих соединений и, более того, к указаниям на необходимость освобождения лекарственных препаратов от этого типа соединений, как ненужных и ядовитых (Мейер и Готлиб, 1940).

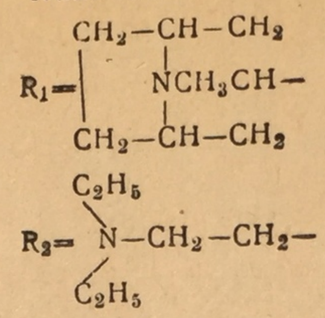
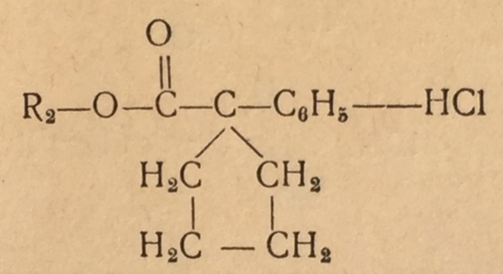
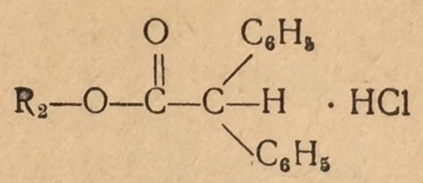
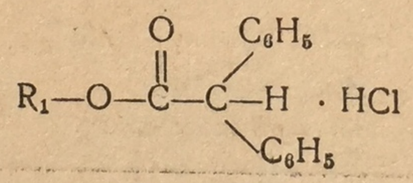
Проведенные нами исследования, равно как и литературные данные, свидетельствуют о более разностороннем влиянии на организм эстеров, не содержащих в кислотной части молекулы гидроксила. Кроме установленного нами влияния таких соединений на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы и данных, полученных С. С. Крыловым, свидетельствующих о влиянии их (исследовался дифацил) не только на кору, но и на подкорковые отделы центральной нервной системы, можно указать на выраженное местноанестезирующее действие, ослабевающее или исчезающее при переходе

Таблица 15

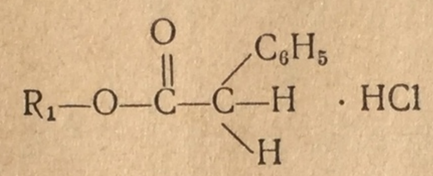
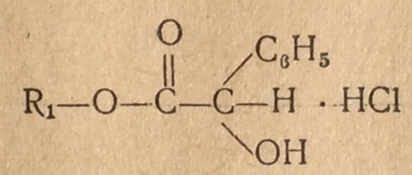
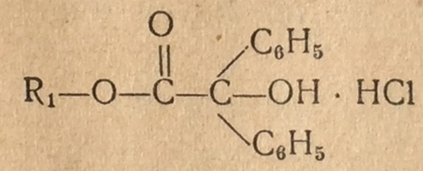
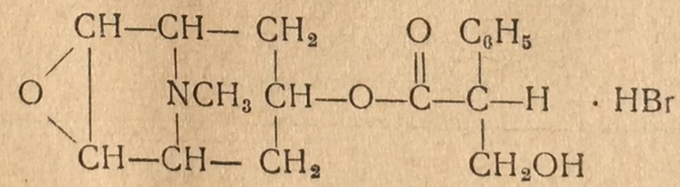
Сопоставление влияния на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы эстеров ароматических кислот и ароматических оксикислот

Таблица 15

Сопоставление влияния на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы эстеров ароматических кислот и ароматических оксикислот

Группа и наименование веществ	Химическое строение	Оптимальные дозы, вызывающие подавление гиперкинеза		
		никотинового		ареколинового
		у кроликов (мг/кг)	у мышей (мг/кг)	у мышей (мг/кг)
	$R_1 =$  $R_2 = (C_2H_5)_2N-CH_2-CH_2-$			
А. Эстеры ароматических кислот: 1) фенилциклопентанкарбоновый эфир диэтиламиноэтанола (пентафен)		3,0	40,0	20,0
2) дифенилуксусный эфир диэтиламиноэтанола (дифацил)		3,0	80,0	80,0
3) дифенилуксусный эфир тропина (тропацин)		6,0	20,0	15,0

Продолжение

Группа и наименование веществ	Химическое строение	Оптимальные дозы, вызывающие подавление гиперкинеза		
		никотинового		ареколинового
		у кроликов (мг/кг)	у мышей (мг/кг)	у мышей (мг/кг)
4) фенилуксусный эфир тропина		15,0	30,0—40,0 [1]	40,0
Б. Эстеры ароматических оксикислот:				
1) фенилгликолевый эфир тропина (гоматропин)		Эффекта нет		15,0
2) дифенилгликолевый эфир диэтиламиноэтанола (ИЭМ-22)		»	»	3,0
3) эстер спирта скопина и троповой кислоты (скополамин)		»	»	1,0

[1] В опытах на мышах подавление гиперкинеза отмечено лишь у 9 из 10.

к эстерам ароматических оксикислот (см. Френкель, 1927; С. С. Крылов, 1953; и др.).

Исследованные нами вещества имеют то общее, что могут в той или иной мере блокировать холинореактивные системы периферии. Скополамин, ИЭМ-22, гоматропин относятся к группе веществ, блокирующих М-холинореактивные системы. Дифацил и пентафен оказывают холинолитическое действие на М- и Н-холинореактивные системы. По данным М. Д. Машковского (1953), дифенилуксусный эфир тропина (тропацин) влияет как на Н-, так и на М-холинореактивные системы. По влиянию на М-холинореактивные системы он слабее атропина, а по влиянию на Н-холинореактивные системы ганглиев сильнее дифацила и пентафена.

При сопоставлении влияния веществ на периферические холинореактивные системы с влиянием их на тот или иной вид гиперкинеза оказывается, что вещества, подавляющие никотиновый гиперкинез, влияют преимущественно на Н-холинореактивные системы на периферии (тропацин, пентафен, дифацил и др.), а вещества, подавляющие ареколиновый гиперкинез, влияют преимущественно на М-холинореактивные системы периферии (скополамин, гоматропин, ИЭМ-22).

Бовэ и Лонго (1951) исследовали влияние ряда веществ на никотиновый гиперкинез и никотиновые возбуждения в ганглиях периферической нервной системы у кроликов. По их данным, парпанит (препарат, тождественный пентафену) в дозах 10 мг/кг подавляет как никотиновый гиперкинез, так и замедление сердечной деятельности, вызываемые внутривенным введением никотина кроликам.

По данным Т. Н. Томилиной (1952), дифацил в дозах 3—5 мг/кг в опытах на кишечнике кролика in situ полностью снимал эффект раздражения блуждающего нерва. В наших опытах эти же дозы дифацила подавляли никотиновый гиперкинез у кроликов. Наличие данных, указывающих на совпадение противосудорожных эффектов со способностью блокировать ганглионарные синапсы, «говорит в пользу, — как указывает С. В. Аничков (1952), — функционального сходства реактивных систем, воспринимающих передачу импульсов в центральных нейронах, с соответствующими системами ганглионарных клеток».

Однако наличие функционального сходства еще не говорит о полном тождестве реактивных систем, воспринимающих передачу нервных импульсов в центральных нейронах, с таковыми ганглионарных клеток. Как уже отмечалось нами, некоторые вещества, подавляющие передачу нервного импульса в ганглиях и так называемое никотиновое возбуждение в ганглиях, слабо влияют или совсем не влияют на никотиновый гиперкинез.

У ряда веществ, подавляющих никотиновый гиперкинез и никотиновое возбуждение в ганглиях, имеется отчетливое различие в дозах, вызывающих оба эти эффекта.

В отношении холинолитических веществ, влияющих на М-холинореактивные системы, имеющиеся данные указывают на соответ-

ствие между интенсивностью периферических эффектов и активностью подавления ареколинового тремора. Однако и здесь имеются такого рода отношения, когда вещества, вызывающие холинолитические эффекты на периферии, не подавляют ареколинового гиперкинеза (новокаин и др.).

Таким образом, при изучении влияния веществ на ареколиновый и никотиновый гиперкинезы мы также убеждаемся, что и в центральной нервной системе имеются биохимические системы, соответствующие Н- и М-холинореактивным системам, о чем свидетельствуют и литературные данные (Фельдберг 1945; С. В. Аничков и М. А. Гребенкина, 1956; Н. В. Голяховский, 1948; М. В. Паньшина, 1951; М. Я. Михельсон, 1953; С. С. Крылов, 1953 и др.). Однако строгого параллелизма между интенсивностью периферических Н- и М-холинолитических эффектов и подавлением никотинового и ареколинового гиперкинезов установить не удается. Интересно, что некоторые вещества (подавляющие никотиновый и ареколиновый гиперкинезы) резко разделяются по интенсивности блокирования Н- и М-холинореактивных систем периферии, тогда как ареколиновый и никотиновый гиперкинезы подавляют в дозах, близких между собой и одинаковых (дифацил).

Полученный экспериментальный материал дает возможность разделить исследованные нами вещества на три группы.

1. Вещества, подавляющие никотиновый гиперкинез, но не подавляющие ареколиновый: новокаин, диэтиламиноэтанол, тропин, 3-хлортропан, β-хлордиэтиламиноэтан.

2. Вещества, подавляющие ареколиновый гиперкинез и не подавляющие или слабо подавляющие никотиновый и содержащие в кислотной части молекулы гидроксил: скополамин, гоматропин, ИЭМ-22 (аминоэстеры ароматических оксикислот).

3. Вещества, подавляющие и никотиновый, и ареколиновый гиперкинезы и не содержащие в кислотной части молекулы гидроксила: тропацин, фенилуксусный эстер тропина, пентафен, дифацил (эстеры ароматических кислот).

В отношении веществ первой группы, подавляющих только никотиновый гиперкинез, мы не нашли указаний на применение их при заболеваниях с явлениями паркинсонизма. Лишь упоминается, что сам никотин применялся у паркинсоников (Доменьец, 1946); сведений же о его эффективности в доступной нам литературе мы не нашли. Из веществ второй группы применялся и применяется у паркинсоников скополамин. Вещества третьей группы представляют особый интерес, так как в числе их ко времени окончания экспериментальной части нашей работы было известно два препарата, оказывающие лечебный эффект при явлениях паркинсонизма: парпанит (тождественный пентафену) и тразентин (тождественный дифацилу).

Поскольку терапевтическая ценность веществ определяется терапевтической широтой, в дополнение к сказанному для характеристики этих веществ мы в табл. 16 и 17 сопоставляем: а) макси-

мально переносимые и оптимально эффективные дозы, полученные в опытах на мышах при внутрибрюшинном введении веществ и б) интенсивность влияния на никотиновый и ареколиновый гипер-

Таблица 16

Соотношение доз токсических, максимально переносимых и оптимально эффективных по опытам на мышах

Вещества	Максимальная переносимая доза (мг/кг)	$ДЛ_{50}$ для мышей	Оптимально эффективная доза (мг/кг)	
			при никотиновом гиперкинезе	при ареколиновом гиперкинезе
Дифенилуксусный эфир тропина	70,0	95,0	20,0	15,0
Пентафен	80,0	199,5	40,0	20,0
Дифацил	100,0	198,0	80,0	80,0
Скополамин	800,0	500,0	0	1,0
Новокаин	145,0	—	140,0	0

кинезы у мышей с интенсивностью лечебного эффекта испытанных нами веществ.

Из табл. 17 видно, что вещества, угнетающие никотиновый и ареколиновый гиперкинезы, вызывают у паркинсоников значительный лечебный эффект. При этом имеется соответствие между

Таблица 17

Соотношение активности веществ при определении влияния их на скорость письма больных паркинсоников и подавление никотинового и ареколинового гиперкинезов у мышей

Вещества	% ускорения письма (средний по данным наблюдения на больных с явлениями паркинсонизма)[1]	Оптимально эффективные дозы (мг/кг)		Показатели терапевтической широты в опытах на мышах[2]	
		при гиперкинезах			
		ареколиновом	никотиновом	ареколиновом	никотиновом
Тропацин	20,9	15,0	20,0	4,6	3,5
Пентафен	16,1	20,0	40,0	4,5	2,5
Дифацил	8,8	80,0	80,0	1,25	1,25
Скополамин	8,5	1,0	0,0	300,0	0,0
Новокаин[3]	0,0[3]	0,0	140,0	0,0	1,0

[1] Средний процент ускорения письма рассчитан по наблюдениям, проведенным на 4 больных.

[2] Показатели терапевтической широты по данным опытов на мышах получены вычислением отношений максимально переносимой дозы веществ к оптимальной эффективной.

[3] Новокаин вводился внутривенно, остальные вещества — внутрь.

интенсивностью подавления гиперкинезов и процентом ускорения письма. Сопоставление экспериментального материала с данными клинических наблюдений показывает, что новокаин не подавляет ареколинового гиперкинеза, слабо влияет на никотиновый гиперкинез и не обнаруживает лечебного эффекта у паркинсоников; вещества, подавляющие лишь ареколиновый гиперкинез (скополамин), оказывают относительно слабый лечебный эффект; среднее место занимает дифацил, подавляющий как ареколиновый, так и никотиновый гиперкинезы лишь в дозах, близких к токсическим. Сильнее всего действуют на больных с явлениями паркинсонизма вещества, в сравнительно малых дозах подавляющие никотиновый и ареколиновый гиперкинезы. Они блокируют М- и Н-холинореактивные системы организма и в химическом отношении представляют сложные эфиры аминоспиртов и ароматических кислот, не содержащих в молекуле гидроксила.

Изучение влияния никотина, ареколина и применявшихся нами холинолитических веществ указывает, что в головном мозгу имеются как М-, так и Н-холинореактивные системы. Если на периферии имеется довольно отчетливое анатомическое разграничение М- и Н-холинореактивных систем, то в головном мозгу нам установить анатомического разграничения систем не удалось. Наши исследования влияния рассматриваемых веществ на никотиновый и ареколиновый гиперкинезы показали, что: а) диэтиламиноэтанол, 3-тропанол, 3-хлортропан, β-хлордиэтиламиноэтан и новокаин подавляют никотиновый и не подавляют ареколиновый гиперкинезы у экспериментальных животных; б) сложные эфиры, содержащие в кислотной части молекулы гидроксил — скополамин, гоматропин и ИЭМ-22, — подавляют ареколиновый и не подавляют или слабо подавляют никотиновый гиперкинезы и в) сложные эфиры, не содержащие в кислотной части молекулы гидроксила — тропацин, пентафен и дифацил, — подавляют как никотиновый, так и ареколиновый гиперкинезы.

Сопоставлением влияния веществ на экспериментальные гиперкинезы с их лечебным эффектом у больных с явлениями паркинсонизма обнаружило, что более активны в лечебном отношении вещества, в сравнительно малых дозах подавляющие как никотиновый, так и ареколиновый гиперкинезы (тропацин, пентафен). Следовательно, перспективен синтез и последующее фармакологическое изучение новых эстеров тропина, диэтиламиноэтанола (возможно, и скопина) с ароматическими кислотами, не содержащими в молекуле гидроксила.

ЛИТЕРАТУРА

Алмоева Д. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., т. XXXI, в. 3, № 9, 216, 1951. — Аничков С. В. Вопросы вегетативной нервной системы, Тр. ЛСГМИ, т. 12, 13, 1952. — Аничков С. В. и Беленький М. А. Фармакол. и токсикол., т. XVI, в. 1, 5, 1953. — Аничков С. В. и Гребенкина М. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., 9, 22, 28, 1946. — Архан-

гельский К. Ф. Материалы к фармакологии бромистого ареколина (Arecolinum hydrobromicum), Дисс., Томск, 1899. — Брискин А. И. Фармакол. и токсикол., т. XIII, в. 2, 51, 1950. — Голяховский Н. В. Фармакол. и токсикол., т. II, в. I, 1948. — Карасик В. М. Скополамин, БМЭ, т. 13, 709, 1934. — Карасик В. М. Усп. совр. биол., 21, 1, 1946. — Каменский Д. А. Врач, № 47, 51, 1895. — Крылов С. С. Фармакологическая характеристика некоторых эстеров диэтиламиноэтанола. Дисс., Л., 1953. — Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., т. XVI, в. 5, 1953. — Молоков Б. В. Тр. Ленинградского ин-та по изучению проф-заболеваний, т. V. Работы физиологической лаборатории, Л., 1931. — Николаев В. В. Гоматропин, БМЭ, т. 7. 649, 1929. — Николаев М. П. Никотин, БМЭ, т. 21, 404, 1932. — Павлов К. Материалы для фармакологии солянокислого гиосцина. Дисс., СПб., 1889. — Паньшина М. В. Фармакол. и токсикол., т. XIV в. 2, 45, 1951. — Паньшина М. В. Фармакол. и токсикол., т. XV, в. 2, 1952. — Танк Л. И. Токсичность никотина в различные периоды роста и анализ процессов его обезвреживания. Дисс., Л., 1947. — Томилина Т. Н. Вопросы вегетативной нервной системы. Тр. ЛСГМИ, т. 12, М.—Л., 1952. — Франгулова Л. С. Фармакологическая оценка советских препаратов скополамина. Дисс., Л., 1940. — Хараузов Н. А. Докл.на секции фармакол. и токсикол. Ленинградского об-ва физиол., биохим. и фармакол. им. Сеченова, засед. 477, 18/IX 1952. — Хараузов Н. А. Докл. на секции фармакол. и токсикол. Ленинградского об-ва физиол., биохим. и фармакол. им. И. М. Сеченова, засед., 505, 10/III 1953 г. — Amantea A. Arch. Farm. Sper., 30, 3, 1920. Цит. по Bovet a. Longo. 9, 1951. — Blicke F. F. Ann. Rev. Biochem., XIII, 540, 1944. — Bovet D. et Bovet-Nitti F Structure et activité pharmacodinamique des medicaments du systéme nerveux vegetatif. 1948. — Bovet D. et Longo V. G. J. Pharm. a. Exp. Therap., 102, 1, 22, 1951. — Brodie B. B., Lief P. A. a. Poet R. J. Exp. Therap., 94, 359, 1948. — Burger A. Medicinal chemistry (Chemistry, Biochemistry, Therap. u. Pharmacological. Action of Natural a. Sintetic). New York — London, 1951. — Cahen Raymond L. a. Lynes Thomas N. J. Pharmac. a. Exp. Therap., 103, 1, 44, 1951. — Cushni A. R. Die Atropingruppe. Handbuch der experimentellen Pharmacologie. A. Heffter, II, H. 2, 539, Berlin, 1924. — Cushni R. (Р. Кешни). Руководство по фармакологии. Пер. под ред. проф. В. В. Савича Л. 1930. — Dixon W. E. Areka-Alkaloide. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. A. Heffter. II, 2, 813, 1924. — Domenjoz R. Schweizer. Med. Wschr., 50, 1282, 1946. — Feldberg W. Physiol Rev., 24, 596, 1945. — Goodman L. a. Gilman A. The Pharmacological Basis of Therap. New York, 1947. — Gyermek L. Acta Physiol. Acad. Scient. Hung., 11, 1—4, 175, 1951. — Gyermek L. Acta Physiol. Acad. Scient. Hung., 11, 3—4, 511, 1951. — Ing H. R. Brit. Med. Bull., 4, 2, 91, 1946. — Ing H.R., Dawes G. S. a. Wajda I. J. Pharmac. a. Exp. Therap., 85, 35, 1945. — Lands A. M. J. Pharmac. a. Exp. Therap., 102, 4, 219, 1951. — Levy Jeanne. J. de physiol., 40, 2, 26, 1948. — Macht. Arch. int. physiol. et de therap., 27, 1922. — Meyer U. u. Gottlibe R. (Мейер У. и Готлиб Р.). Экспериментальная фармакология как основа лекарственного лечения. Перевод под редакц. проф. А. А. Лихачева, 1940. — Nickerson M. a. Gump W. S. J. Pharm. a. Exp. Therap., 97, 1, 25, 1949. — Philips F. S. J. Pharm. a. Exp. Therap., 99, 4, 281, 1950. — Pictet. Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Constitution, Berlin, 1891 (Цитир. по R. Gottlibe. Arch. exp. Path. u. Pharmakol., 7, 2—3, 222, 1896). — Polonovski M. et Hazard R. C. R. Acad Sciens., 193, 10, 426, 1931. — Pulver R. Arch. Internat. Pharmacodynamie, 136, 2, 185, 1951.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ХОЛИНОЛИТИКОВ НА БОЛЬНЫХ С ЯВЛЕНИЯМИ ПАРКИНСОНИЗМА

Н. А. Хараузов, П. М. Черномордик и *Б. З. Вишевник*

Отдел фармакологии (зав. — действ член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Институт экспериментальной медицины АМН СССР и Дом инвалидов больничного типа им К. Маркса (главврач—В. А. Васюточкина)

Важность изучения лекарственного воздействия на течение гиперкинезов центрального происхождения и, в частности, тех, что имеют место при паркинсоновском синдроме, очевидна уже потому, что явления паркинсонизма могут встречаться при ряде различных заболеваний и интоксикаций (последствия энцефалита, поражений сосудов мозга, мозговых травм, отравлений сероуглеродом, марганцем и т. д.).

Из литературы по вопросам лечебного воздействия на явления паркинсонизма известно, что относительно большее использование имеют вещества группы холинолитиков, начало применения которых относится еще ко второй половине XIX столетия (Гнаук, 1882, Мендель, 1893, Залкинд, 1923; Дехтерев, 1927; М. А. Жилинская, 1951, Дочей, 1953; Е. К. Сепп, М. Б. Цукер, Е. В. Шмидт, 1954, и др.).

В группе холинолитиков различаются 1) сложные эфиры тропина и скопина (атропин, скополамин, тропацин, апоатропин и др), а также геноскополамин и бускопан (К Павлов, 1889, Э. М. Залкинд, 1923 Бурр и Снавелли, 1926; В. В. Дехтерев, 1927, Ромер, 1931, 1932, Дуэнзинг и Крайт-Майер, 1938. Шарф, 1939; Доменьец, 1946, Полоновский и Нитцберг, 1952, Стефан, 1953, П. М. Черномордик, 1953. М В. Эйлинова и Е. И Правлина, 1953 Н. А Хараузов, 1954); 2) сложные эфиры аминоспиртов диэтиламиноэтанола и аминопропанола (парпанит, гразентин, синтропан и др), 3) простые эфиры аминоспиртов (декаприн, димедрол), 4) аминоспирты (артан, кемадрин, цикримин) и 5) фенотиазиновые соединения (парсидол, иначе лизиван, фенерган, дипаркол, лизерган и др.) (Гартман, 1946, Грюнталь, 1946, Доменьец, 1946, Дингам и др., 1948; Кеннингем и др., 1949; Дифф, 1949, Пецкер, 1950; Уиберал и Иордан, 1950; Гаир и Дечей, 1950; Элленбоген, 1950, Фурно, 1951, Гараи, 1951, Гебель, 1951; Н. А. Крышова, 1951, Монтуши и др., 1952; Зигвальд, 1953).

Несмотря на значительную литературу о влиянии перечисленных веществ на явления паркинсонизма, сравнительная характеристика действия их является крайне затруднительной.

Полученные Н. А. Хараузовым данные о влиянии некоторых соединений тропина и диэтиламиноэтанола (см. предыдущую статью

настоящего сборника) на экспериментальные гиперкинезы центрального происхождения настоятельно требовали сопоставления данных эксперимента с клиническими наблюдениями. Наблюдения нами проводились в Доме инвалидов больничного типа имени К. Маркса в Ленинграде.

Всего мы наблюдали 20 больных (18 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 40 до 77 лет. Из них 13 были с явлениями паркинсонизма после перенесенного энцефалита, 1 больной — с явлениями паркинсонизма после перенесенной травмы, 6 (все женщины) — с болезнью Паркинсона (дрожательный паралич); длительность заболеваний от 2 до 28 лет. До поступления в Дом инвалидов больные проходили больничный курс лечения. Во время пребывания в Доме инвалидов 17 больных систематически принимали скополамин и препараты красавки и 12 из них без этих препаратов оставаться не могли и получали их непрерывно. 5 больных получали препараты красавки периодически, а 3 больных не переносили ни скополамина, ни препаратов красавки из-за побочных явлений (резкая сухость во рту, нарушение зрения, головокружения).

Этим больным, кроме скополамина и препаратов красавки, назначали также новокаин, тифен, дифацил (спазмолитин), пентафен и тропацин; применяли также пентафен совместно со скополамином и препаратами красавки.

Новокаин вводился внутривенно по 5—10 мл 0,25% раствора 2 больным (с болезнью Паркинсона и с постэнцефалитическим паркинсонизмом), но никакого изменения в состоянии больных (ни в отношении дрожания, ни в отношении тонуса) не достигалось.

Тифен применялся у 5 больных (у 1 с болезнью Паркинсона, а у остальных с явлениями паркинсонизма после перенесенного энцефалита). При однократном внутримышечном введении 0,5% раствора тифена в дозе 0,02—0,05 г через 30—40 минут отмечалось уменьшение дрожания и снижение тонуса, длившиеся 1½—2 часа. 4 больным давали тифен внутрь по 0,02—0,05 г 3 раза в день. Через несколько дней у них общее состояние ухудшилось, появилась слабость и прием тифена пришлось отменить.

Дифацил применялся у 10 больных (3 с болезнью Паркинсона и 7 с постэнцефалитическим паркинсонизмом). Внутримышечно дифацил вводился в 1% растворе в дозах 0,1—0,2 г, в 1 случае — 0,4 г. При однократном введении 10 мл 1% раствора дифацила (0,1 г) через 15—20 минут появлялась вялость, сонливость, довольно быстро проходившие. У 5 больных (1 с болезнью Паркинсона и 4 с паркинсонизмом) через 20—40 минут после инъекции наблюдалось уменьшение дрожания и тонуса. Через 1½—2 часа действие прекращалось и больные впадали в прежнее состояние. Увеличение дозировки дифацила к прекращению дрожания не приводило, сонливость же усиливалась. При введении 1 больной 0,4 г дифацила наступил длительный сон у 5 же выраженного уменьшения дрожания и изменения тонуса не наблюдалось. Внутрь дифацил назначался по 0,05—0,1 г 3 раза в день; после каждого приема также

наблюдалось некоторое уменьшение дрожания и понижение тонуса, но эффект наступал позднее и был менее выражен, чем при внутримышечных инъекциях. Принимая дифацил, больные могли обходиться без скополамина и препаратов красавки.

Пентафен применяли у 11 больных (3 с болезнью Паркинсона и 8 с паркинсонизмом), из них 6 пентафен вводился внутримышечно по 0,1—0,05 г в 1% растворе; у 4 больных после инъекции пентафена наблюдалось выраженное уменьшение дрожания и тонуса. У 2 больных (после введения 0,1 г) дрожание прекратилось, но часа через 1½ снова появлялось, и постепенно через 2½—3 часа больные возвращались в прежнее состояние. У всех больных после инъекции пентафена через 15—20 минут наступало состояние, сходное с опьянением, сопровождавшееся эйфорией, шаткостью походки, плохой ориентировкой; речь становилась смазанной, плохо разборчивой; иногда больные плохо узнавали окружающих. Внутрь пентафен назначали в дозах 0,1; 0,05; 0,03; 0,025; 0,02; 0,01 г, чаще по 0,025—0,05 г, останавливаясь на той, которая давала уменьшение дрожания и снижение тонуса, и появлялось лишь легкое опьянение, хорошо переносимое больными. Применение пентафена продолжалось от 1 до 3 недель по 3, а в некоторых случаях по 4 раза в день. Из 11 больных у 2 отчетливого улучшения не наблюдалось, у 9 же отмечено уменьшение дрожания, понижение тонуса и улучшение моторики. Больные, которых раньше приходилось кормить, начинали есть самостоятельно, отдельные больные начинали заниматься рукоделием, чего уже давно не могли делать. Все больные в период применения пентафена не получали препаратов красавки и скополамина и самочувствие их было лучше, отсутствовали побочные явления в виде сухости во рту и нарушения зрения. 6 больных (1 с болезнью Паркинсона, 4 с паркинсонизмом после энцефалита и 1 с паркинсонизмом после травмы) получали в течение 8 дней тропацин по 0,02 г в день (в виде 0,1% раствора) однократно или в 2 приема. В таком виде препарат хорошо переносился, отмечалось лишь ощущение горечи во рту во время приема. Отчетливое улучшение состояния (снижение тонуса, уменьшение дрожания) наблюдалось у 3 больных, у 1 (паркинсонизм после травмы) изменение состояния было обнаружено лишь учетом скорости письма, у 2 отчетливого улучшения в состоянии не отмечено.

6 больных в течение 8 дней получали пентафен от 0,025 до 0,1 г 3 раза в день в сочетании с 0,1% раствором скополамина по 3—8 капель 2 раза в день. Обычно утром и вечером сразу одновременно с пентафеном давали скополамин, а днем больной получал лишь пентафен. После приема пентафена со скополамином наблюдалось «опьянение», которое держалось 1—2 часа. Чем меньше доза пентафена, тем меньше была степень «опьянения». У 4 больных наблюдалось выраженное улучшение общего состояния, заметно снизилась ригидность, уменьшилось дрожание; они стали лучше ходить; улучшилась речь. Улучшение держалось в течение всего периода приема лекарства. У 1 больного отчетливого улучшения состояния

не наблюдалось, у 1 больной с явлениями постэнцефалитического паркинсонизма наступило ухудшение общего состояния; от одного же пентафена она чувствовала себя хорошо и гораздо лучше, чем при лечении одним скополамином.

Приведенные нами данные наблюдений указывают на следующее:

1) дифацил, пентафен и тропацин хорошо переносятся больными и могут быть использованы для лечения;

2) тифен в дозах 0,02—0,05 и 0,1, изменяя (ослабляя) симптомы паркинсонизма, в то же время вызывал слабость и ухудшение общего самочувствия больных, что препятствовало использованию его при лечении паркинсонизма;

3) новокаин при внутривенном введении его в 0,25% растворе в количестве 5—10 мл (0,0125—0,025) не изменял симптомов паркинсонизма;

4) при использовании пентафена и дифацила не наблюдается побочных явлений, отмечаемых при скополамине и препаратах красавки (сухость, нарушение зрения, головокружения). Пентафен и в значительно меньшей степени дифацил могут давать явления, сходные с опьянением, которые снижаются при повторном применении и быстро проходят при прекращении дачи их;

5) в отношении тропацина полученные данные указывают на положительный лечебный эффект, но ограниченность времени и числа наблюдений не позволяют дать заключение о его побочных эффектах;

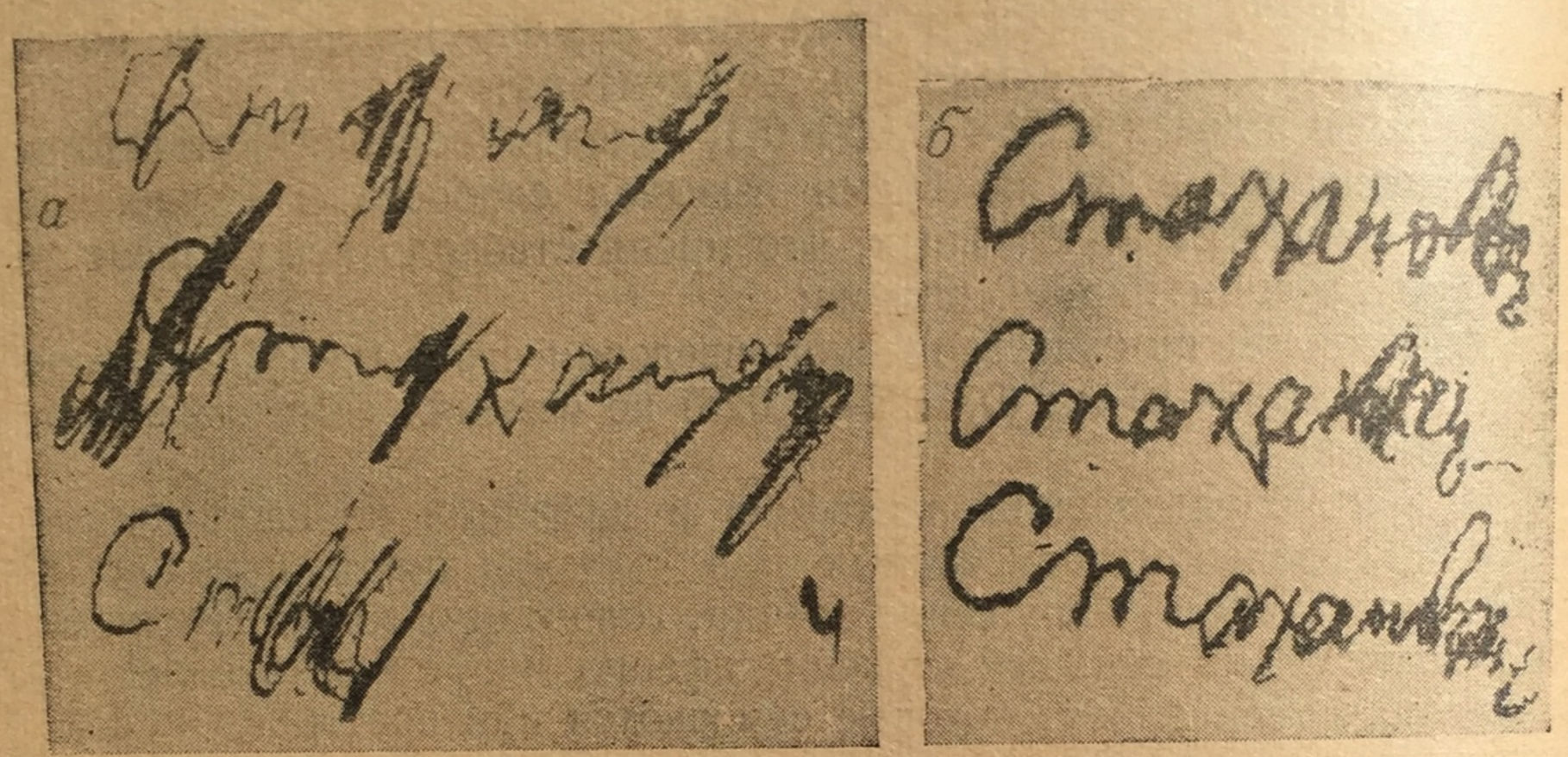
6) из использованных лекарственных веществ наиболее выраженный лечебный эффект по сравнению со скополамином, препаратами корня красавки и дифацилом оказывает пентафен;

7) совместное применение пентафена и скополамина оказывает выраженный лечебный эффект, при этом, очевидно, необходимо индивидуализировать дозы этих веществ, так как у одной больной мы наблюдали ухудшение самочувствия, настолько выраженное, что пришлось прекратить совместное применение веществ.

Для получения сравнительных данных об интенсивности воздействия рассматриваемых нами веществ одним из нас (Н. А. Харауздов) было предложено использовать в качестве теста учет скорости письма.

Это мы осуществляли следующим образом: больной усаживался за стол около письменного прибора (ручка с чернильницей или карандаш и лист бумаги) и ему предлагалось написать соответствующее слово. Учет времени начинался с момента предложения написать слово. Но уже при первых попытках мы столкнулись с рядом затруднений. Некоторые больные при лечении скополамином и препаратами красавки почти совершенно не могли писать. В этом случае при использовании других лекарственных веществ возможно было получение лишь качественной характеристики письма (см. рисунок). У некоторых же больных наблюдались резкие колебания в изменении их состояния.

Лекарственные вещества у таких больных давали резкие изменения скорости письма, затрудняющие сравнительную оценку этих веществ. Кроме того, у 1 больного препараты давали очень малые, трудно учитываемые изменения. Скорость письма, как и



Характер письма больной И. Диагноз —паркинсонизм после перенесенного энцефалита.

а — характер письма при приеме отвара корня красавки; *б* — заметное улучшение письма при приеме пентафена и отвара корня красавки.

общее состояние больных, изменялась в зависимости от дозировки того или иного лекарственного вещества (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость изменения скорости письма от дозы пентафена
(на 1 больной)

Дозы в г	Скорость письма в секундах (средняя арифметическая из наблюдений)	Ускорение (в %) по отношению к скорости письма без лекарств (принятой за 100%)
—	30,6	—
0,05	21,3	30,4
0,03	24,6	19,7
0,05	21,5	29,8
0,1	16,4	46,5

Для получения данных о сравнительном действии веществ нам пришлось остановиться на больных со сравнительно ровным и стойким фоном заболевания и использовать дозы, которые давали бы возможность выявлять активность веществ при сохранении соотношений между ними. Одним из нас (Н. А. Хараузов) в экспериментах получены результаты, давшие представление о сравнительной интенсивности воздействия веществ на М- и Н-холинореактивные системы головного мозга.

Из лекарственных препаратов нами испытывались: 1) отвар корня красавки от ½ до 1 чайной ложки 1—2 раза в день или по ½ или 1 таблетки корбеллы 1—2 раза в день; 2) бромистоводородная соль скополамина по 10 капель 0,1% раствора 2 раза в день; 3) дифацил (спазмолитин) по 0,05—0,1 г 3 раза в день; 4) пентафен по 0,025—0,05 г 3 раза в день; 5) тропацин (солянокислая соль дифенилуксусного эстера тропина) по 10 мл 0,1% раствора 2 раза в день и 6) комбинация пентафена по 0,025 г 3 раза в день и бромистоводородной соли скополамина по 3—5 капель раствора (0,1%) 2 раза в день.

Оказалось, что тропацин, пентафен, дифацил, равно как скополамин и препараты корня красавки (отвар, корбелла), повышают скорость письма у больных с явлениями паркинсонизма. Значительное ускорение письма отмечается в случае применения тропацина, пентафена и комбинации пентафена со скополамином.

Приводим выписку из одной истории болезни.

Больная М., 40 лет, счетовод. Диагноз: паркинсонизм после перенесенного энцефалита. Когда перенесла энцефалит, не знает. В 1946 г. появилось дрожание рук, которое усиливалось, а затем появилась и скованность. Постоянно принимает препараты красавки (отвар корня) или скополамин. Во время приема этих препаратов чувствует себя неплохо, свободно передвигается, самостоятельно ест и обслуживает себя. Но стоит только больную оставить без лекарств на несколько дней, состояние ее ухудшается, нарастает скованность, усиливается дрожание. При приеме препаратов красавки и скополамина постоянно жалуется на сухость во рту, ухудшение зрения. Особенно хорошо чувствует себя в период применения пентафена, назначавшегося в течение 3 недель по 0,05 г 3 раза в день. В течение всего этого времени самочувствие больной было вполне удовлетворительное. Чувствовала себя лучше, чем в период приема скополамина и препаратов красавки; сухости во рту и ухудшения зрения не было. Понизился тонус мышц, уменьшилось дрожание. Больная начала заниматься рукоделием, чего уже давно не могла делать. Хорошее состояние больной наблюдалось также и во время приема дифенилуксусного эстера тропина (тропацин). С 12 мая по 22 ноября 1953 г. систематически наблюдали за скоростью написания ею слова «стахановец» при даче изучаемых нами лекарственных средств; скорость написания колебалась от 9 до 18 секунд.

Результаты наблюдений над скоростью писания у 4 больных представлены в табл. 2.

Примечательно, что интенсивность воздействия применявшихся нами холинолитиков на больных с явлениями паркинсонизма совпадала с их активностью в подавлении гиперкинезов, вызываемых у животных веществами, влияющими на М- и Н-холинореактивные системы головного мозга. Более активными оказались вещества, сильнее (в меньших дозах) подавлявшие как никотиновый, так и ареколиновый гиперкинезы подопытных животных (Н. А. Хараузов, 1954).

Наличие параллелизма в подавлении экспериментальных гиперкинезов, вызываемых веществами, влияющими на М- и Н-холинореактивные системы головного мозга, и лечебным эффектом, равно как и имеющиеся в литературе указания на изменение активности холиноэстеразы крови (Е. Ф. Дриго и Я. Ю. Попелянский, 1953)

Таблица 2

Увеличение скорости письма под влиянием некоторых лекарственных веществ (в %)

Больные	% ускорения письма по отношению к скорости без приема лекарств (принятой за 100%)					
	скополамин	препараты красавки	дифацил	пентафен	дифенилуксусный эфир тропина	скополамин с пентафеном[1]
М.	0,8	9,9	6,4	14,8	24,0	21,2
Т.	11,8	8,9	8,1	15,5	25,0	13,3
П.	12,9	9,0	10,0	15,9	13,9	22,8
В.	8,4	7,6	10,8	18,0	—	12,4
Среднее...	8,5	8,8	8,8	16,0	20,9	17,4

и наличие сдвигов в содержании ацетилхолина (Я. Ю. Попелянский и И. В. Раева, 1952), указывают на существенное значение в патогенезе паркинсоновского синдрома изменений холинореактивных систем головного мозга. Изучение роли и характера этих изменений, очевидно, позволит найти более активные способы воздействия на явления паркинсонизма.

Полученные же нами материалы свидетельствуют о перспективности изыскания новых более активных лекарственных препаратов среди веществ, влияющих на М- и Н-холинореактивные системы головного мозга, и указывают на возможность использования скорости письма в качестве теста для сравнения влияния веществ на симптомы паркинсонизма.

Из применявшихся нами лекарственных веществ наиболее активными при лечении больных с явлениями паркинсонизма оказались тропацин, пентафен и комбинация пентафена со скополамином.

ЛИТЕРАТУРА

Дехтерев В. В. Дрожательный паралич (Paralisis agitans), М., 1927. — Дриго Е. Ф. и Попелянский Е. Ю. Бюлл. эксп. биол. и мед., в. 9, 1953. — Жилинская М. А. Лечение паркинсонизма внутривенными вливаниями углекислого висмута. Дисс., Л., 1951 — Залкинд Э. М. Юго-вост. вестник здравоохранения, № 5—6, 13, 1923. — Крышова И. А. Невропатол. и психиатр., т. XIX, № 4, 1950. — Павлов К. Материалы для фармакологии солянокислого гиосцина. Дисс., Л., 1889. — Попелянский Я. Ю. и Раева Н. В. Невропатол. и психиатр., т. 52, в. 5, 1952. — Сепп Е. К., Цукер М. Б., Шмидт Е. В. Учебник нервных болезней. М., 1954 — Хараузов Н. А. Фармакотерапия экспериментальных гиперкинезов центрального происхождения. Дисс., Л., 1954. — Эйдинова М. В. и Правдина Е. И. Фармакол. и токсикол., т. XVI, в. 5, 1953. — Burn a. Snavely. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 23, 1926. —

[1] Каждый в половинных дозах.

Gunningham R. W. и др. J. Pharmakol, 96, 151, 1949. —Domenjoz R. Schweiz. Med. Wschr., 50, 1282, 1946. — Duensing, Kraitmeir 1938. Цит. по Domenjoz, 1946. — Dunham W. F., Edwards C. H. Lancet, 6, 724, 1948. — Diff R. S. Brit. Med. J., 1, 613, 1949. — Ellenbogen B. K. Lancet, 1—22, 3, 1034, June, 1950. — Fournel I. J. Physiol., Paris. 42, 4, 877, 1950 — Gair D. u. Ducey I. Arch. Intern. Med., 85, 2, 284, 1950. — Garai O. Lancet, I, 8, 429, 1951. —Goebel U. Münch. med. Wschr., 93, 21, 1082, 1951. — Grünthal E. Schweiz. Med Wschr. 50, 1286, 1945. — Hartmann Kurt. Schweiz. Med. Wschr., 50, 1289, 1946. Montuschi E., Phillips J., Prescott F., Green A. F. Lancet, 1, 12, 582, 1952. — Polonovski M. et Nitzberg S. L'Encephale, 41, 4, 1952. — Pecker I. France Med., 13/7, 1950 (Цит. по Excerpta Med. Neurolog. a. Psichiatr., 4, 9, 195, 1951). — Romer C. Ztschr. ges. Neurol. u. Psichiatr., 132, 5, 724, 1931. — Romer C. Medizin. Klinik., 7, 224, 1932. — Scharf H. D. J. Nerv. a. Ment. Disease, 89, 5, 682, 1939. — Sigwald I. Presse Med., 61, 7, 127, 1953. Stefar H. Therap. d. Gegenw., 92, 5, 26, 1953. — Uiberall E. a. Jordan I. R. Med. Chil. 8/7, 451, 1955 (Цитир. по Excerpta Med. Neurol a. Psichiatr., 4, 1, 1951).

ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ФОСФОРА ПРИ ПАРАЛИЧАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ И НЕЙРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

М. М. Ленкевич

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Несмотря на свою вековую давность, проблема фармакотерапии инфекционных и травматических поражений нервной системы по сей день является актуальной.

Причина этого кроется прежде всего в том, что военный, бытовой, производственный и сельскохозяйственный травматизм, наряду с разнообразными инфекционными заболеваниями и токсическими влияниями различных химических веществ на нервную систему, являются постоянными поставщиками больных, страдающих двигательными нарушениями. С другой стороны, неизмеримо возросшие возможности синтеза новых и новых соединений также являются одной из причин, побуждающих поиски активных соединений для фармакотерапии разнообразных повреждений нервной системы. По всем этим вопросам имеется обширная литература,[1] знакомство с которой позволяет установить, что взгляды на возможность фармакотерапевтического воздействия при центральных и периферических параличах различной этиологии за последние десятилетия претерпели существенные изменения. Так, если еще сравнительно недавно многие клиницисты были сторонниками только моральной поддержки этой категории больных и констатировали свою полную беспомощность при наступающих параличах, ограничивая свои действия хирургическим вмешательством, применением физиотерапевтических или бальнеотерапевтических процедур, направленных на частичное устранение сформировавшихся повреждений, то в настоящее время учение о параличах приобрело прочную естественно-научную основу. Работы И. М. Сеченова, И. П. Павлова (1900, 1909), Н. Е. Введенского (1901), А. А. Ухтомского (1928), а также работы их учеников и последователей впервые показали возможность активного воздействия на течение патологических процессов, вскрыли закономерности физиологических отправлений нервной системы в норме и при патологии, показали ее компенсаторные возможности в восстановлении нарушенной функции.

В последнее время разработана и экспериментально обоснована так называемая лабилизирующая терапия, включающая элементы воздействия на высшую нервную деятельность больных через вторую сигнальную систему (С. Е. Рудашевский и И. Е. Пригонников, 1953).

---

[1] I. A Bibliography of infantile paralysis 1789—1949. Second edition National fundation. 2. Die Orthopadische veltliteratur, Studgart (1903—1935), 1936, B. I, II; 1938.

Так, на смену установившейся веками выжидательной позиции пришла активная, научно обоснованная концепция, основанная на представлениях о единстве парабиотической природы функциональных изменений центров и периферии и использующая данные о ведущей роли коры головного мозга в восстановлении двигательных и иных нарушений функции нервной системы.

Совершенно очевидно, что в свете изложенного изыскание эффективных фармакотерапевтических средств, оказывающих стимулирующее действие на различные звенья рефлекторной дуги и в особенности на ее центральные звенья, приобретает первостепенную важность.

Обзор клинических и экспериментальных работ позволяет установить, что в настоящее время имеющиеся фармакологические вещества, применяемые при лечении параличей, не удовлетворяют полностью широкие запросы практической медицины и что привлечение новых соединений для увеличения арсенала лекарственных средств следует признать недостаточным (Н. В. Лазарев и М. А Розин, 1951, 1954; Н. Н. Аносов, К. В. Цомая, А. В. Триумфов, А. А. Кеворкьян, 1952, М. Л. Башанская, 1954).

Наше внимание привлекли органические соединения фосфора, являющиеся сильнейшими антихолинэстеразами.

Благодаря фундаментальным работам Михаэлиса (1903), А. Е. и Б. А. Арбузовых (1906, 1931), А. Н. Несмеянова (1950), Шрадера (1951, 1953), Нахманзона (1947) и др. химия этих соединений очень хорошо изучена. Эти соединения нашли широкое применение в различных отраслях народного хозяйства. Однако разработка фармакологии и токсикологии их не соответствует уровню развития химии (В. М. Плец, 1940; К. С. Шадурский и В. С. Шадурская, 1955).

Изучаемые нами органические соединения фосфора являются оригинальными отечественными препаратами. По характеру действия они являются сильнейшими нейротропными ядами. В последнее время они нашли применение как универсальные инсектофунгициды и акарициды против колорадского жука, вредной черепашки и других видов насекомых, клещей и грибков. Интересно, что некоторые из них обладают системным действием, т. е., будучи нанесенными на листья и стебли растения при опрыскивании их слабыми растворами, всасываются и сообщают растению ядовитость на 2—3 месяца. При этом погибают вредители, как соприкасающиеся с растением, так и гнездящиеся внутри его. По истечении этого срока фосфорорганические соединения разрушаются, растение становится неядовитым и пригодным в пищу.

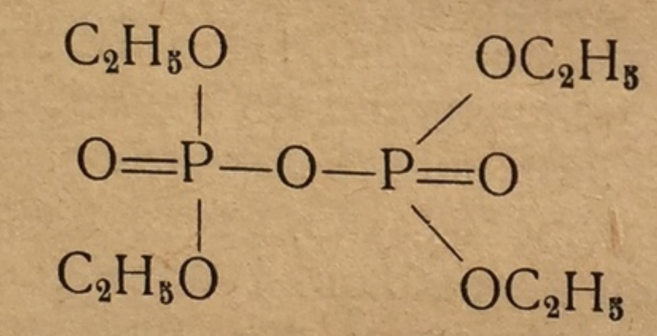
Органические соединения фосфора при введении в организм принимают участие в ряде важнейших физиологических процессов, в частности, связанных с медиаторной ролью ацетилхолина (межнейронная передача возбуждения в вегетативных ганглиях, передача возбуждения в спинном мозгу и в подкорковых отделах головного мозга и т. д.). Некоторые из них (фосфакол, армин) находят применение в клинике при лечении глаукомы (И. М. Шарапов, 1952; М. А. Алуф, 1955). Оказывая влияние на эстеразы, органические соединения фосфора способны у экспериментальных животных остановить размножение туберкулезной палочки и рост злокачественных клеток (лимфобластов) тканевой культуры лимфасаркомы (В. Мендель с сотр., 1953, М. Я. Михельсон, 1955).

Многочисленные опыты, проведенные как в СССР (М. Я. Михельсон с сотр.; М. М. Ленкевич, Н. А. Реут, В. Н. Саляев, Б. Б. Шугаев и др., 1954—1956), так и за рубежом (Гольмштадт, 1951; Шрадер, 1953), показали, что органические соединения фосфора являются высокоактивными препаратами. Они оказывают возбуждающее действие на М- и Н-холинореактивные системы. Некоторые из этих соединений обладают выраженной лиофильностью, оказывают угнетающее действие на специфическую холинэстеразу, изменяют биохимическое и функциональное состояние клеток центральной нервной системы и, в частности, двигательных клеток передних рогов спинного мозга (М. М. Ленкевич, 1955).

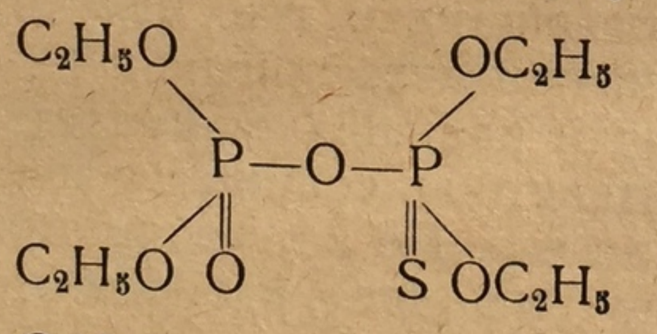
Последнее явилось основанием для всестороннего изучения фосфорорганических соединений при фармакотерапии экспериментальных травматических параличей и параличей нейровирусной этиологии. Известный интерес представляло также изучение динамики размножения вируса в организме животных под влиянием сильнейших ферментных ядов, каковыми являются органические соединения фосфора.

Фармакотерапия экспериментальных травматических параличей

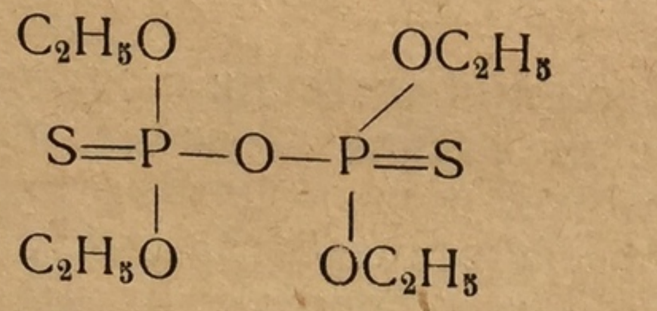
Изучению подверглись следующие органические соединения фосфора, синтезированные Институтом органической химии Казанского филиала АН СССР (дир. акад. А. Е. Арбузов).

1. 

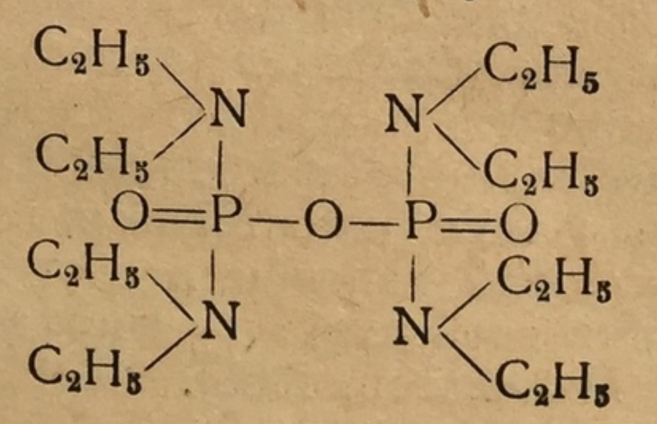
ТЭПП (TEPP)

2. 

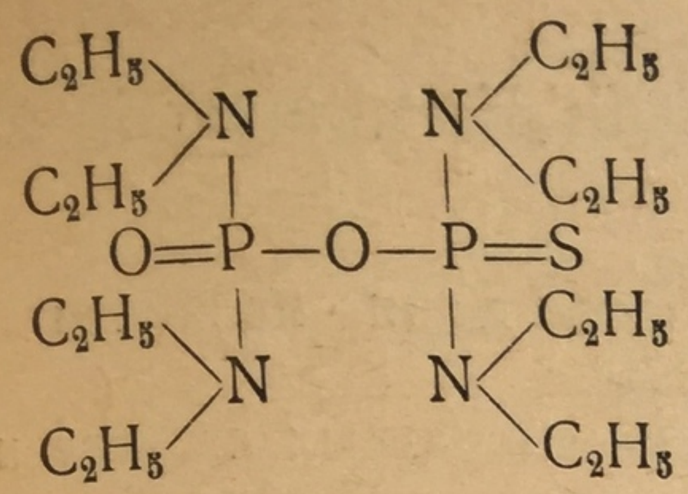
ТЭПП-S (ТЭТП)

3. 

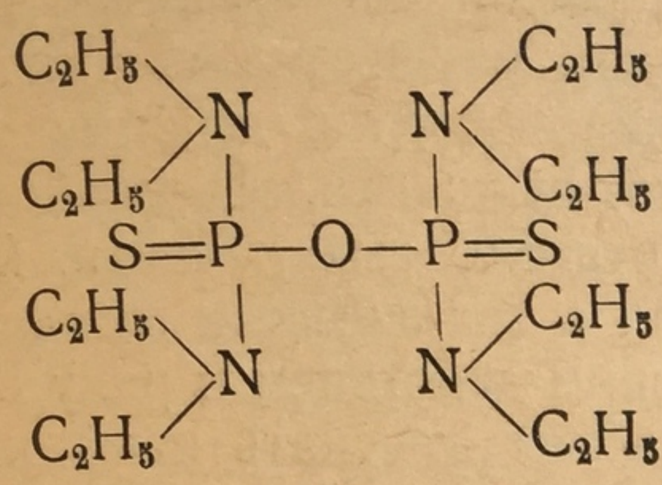
ТЭПП-SS

4. 

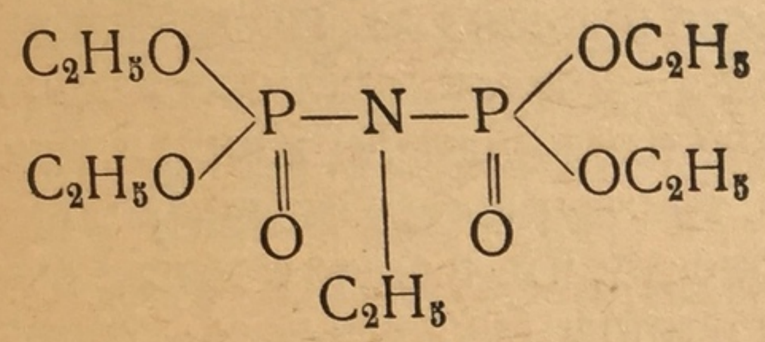
N-ОЭПП

5. 

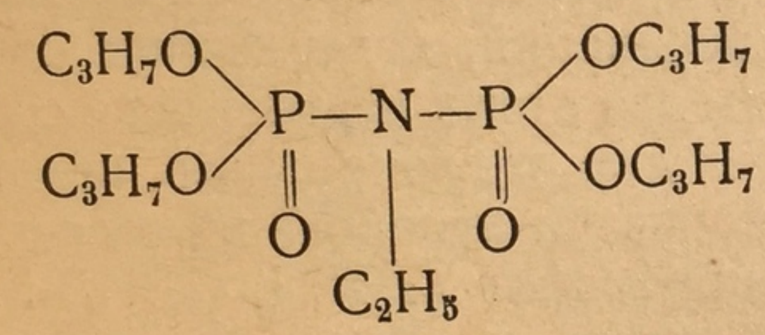
H-ОЭПП-S

6. 

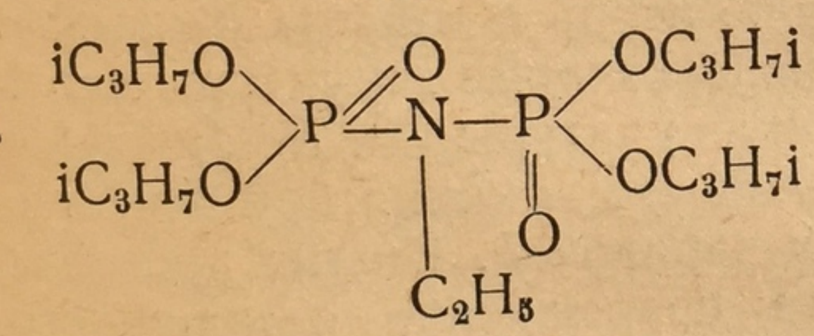
H-ОЭПП-SS[1]

7. 

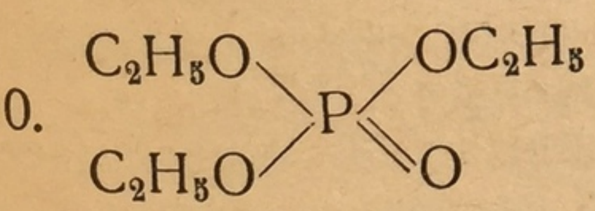
ТЭПП-N

8. 

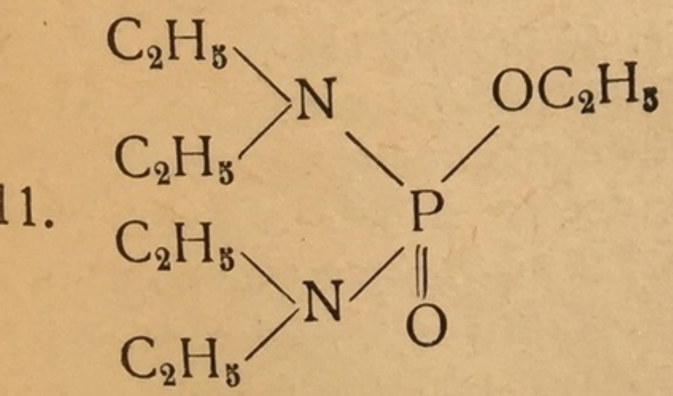
ТППП-N

9. 

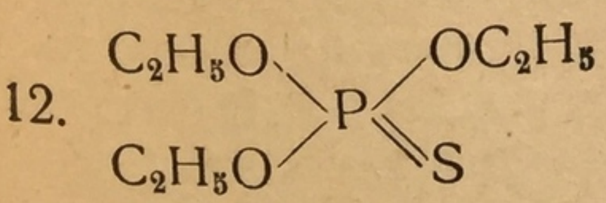
i-ТППП-N

10. 

$\frac{1}{2}$ ТЭПП

11. 

$\frac{1}{2}$ N-ОЭПП и $\frac{1}{2}$ N-ОЭПП-S

12. 

$\frac{1}{2}$ ТЭПП-S

[1] Осуществить синтез препарата пока не удалось.

13. $(C_2H_5O)_2P(=O)-NH-CH_2-COOC_2H_5$ препарат № 83.

Некоторые синтезированные соединения являются новыми, синтез которых осуществлен впервые.

Изучение токсичности, антихолинэстеразных свойств и фармакологического действия указанных соединений позволит выяснить, за счет каких атомных группировок осуществляется полезное и токсическое действие. Сопоставление эффектов действия «полных» соединений и их «осколков» позволит выяснить, действует ли соединение целой молекулой или продуктами своего распада. В результате же составляется представления о зависимости между химической структурой и фармакологическим действием в ряду органических соединений фосфора, что позволит отыскать наиболее активные и вместе с тем менее токсичные препараты. По имеющимся у нас данным, переход от кислород- и серосодержащих соединений к азотным аналогам сопровождается значительным снижением токсичности изучаемых соединений. Вместе с тем выраженная лиофильность соединений сменяется на гидрофильность, что в свою очередь обусловливает иную скорость наступления и продолжительность фармакологических реакций. Переход от соединений, содержащих один атом серы, к соединениям, содержащим два атома серы, также сопровождается уменьшением токсичности для теплокровных животных.

Обнаружив, что большинство из синтезированных соединений, в частности тетраэтилмонотиопирофосфат (ТЭТП, ТЭПП-S, монотио, № 14), понижает хронаксию нерва и мышцы, оказывает возбуждающее действие на Н-холинореактивные структуры центральной нервной системы и скелетной мускулатуры (М. М. Ленкевич, 1954, 1955), мы приступили к изучению его влияния при лечении экспериментальных периферических параличей. Опыты проводились на белых мышах. Травматическое повреждение седалищного нерва зажимом Диффенбаха производилось по методике, разработанной в лаборатории Н. В. Лазарева М. А. Розиным (1954).

Каждая подопытная группа состояла из 20 мышей (всего 400 штук). Повреждался седалищный нерв настолько, что у контрольных мышей тонус дистальных мышц, определяемый по расстоянию между I—V и II—IV пальцами, восстанавливался только к 30-му дню после операции. Во время лечения исследовались болевая чувствительность, сухожильные рефлексы, а в некоторых опытах — реакция на анод-замыкательное (АЗС) и катод-замыкательное сокращения (КЗС). Наблюдение велось за общим состоянием, весом животных и трофическими расстройствами на поврежденной конечности. Водный раствор ТЭПП-S вводился подкожно, а в части опытов в желудок и на место повреждения в дозе 0,06 и 0,18 мг/кг. Введение ТЭТП-S производилось как профилактически (за 8 дней до операции), так и в разные сроки после нее (через 5 часов и через 3 суток после нанесения повреждения).

В связи с тем, что выведение ТЭПП-S и его судьба в организме не изучены, мы применяли трехкратное введение препарата через 1 день, а позднее ежедневно в течение 8 и 20 дней, причем как отдельно, так и в комбинации с дибазолом и фенадоном. Опыты ставились на мышах одной партии в феврале — апреле 1955 г. Длительность наблюдения после лечения составляет 1 месяц. В части опытов изучалось влияние ТЭПП-S на клиническое течение остаточных явлений после параличей. В этих случаях введение препарата начиналось через 1—2 месяца со дня операции.

Проведенными опытами было установлено, что течение параличей, возникающих в результате травматического повреждения седалищного нерва, воспроизводит клинику вялых параличей с потерей чувствительности, трофическими расстройствами, реакцией частичного перерождения, утратой сухожильных рефлексов.

У мышей, оставленных без лечения (рис. 1, *1*) или после введения подкожно 0,3 мл изотонического раствора хлорида натрия, выздоровление наступало медленно и только к 27—30-му дню после нанесения повреждения тонус мышц достигал исходных цифр (10—11 мм между I—V и 8—9 мм между II—IV пальцами). При этом почти в 25% случаев наблюдались трофические расстройства, ведущие к некрозу пальцев и падению веса (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что в клиническом течении вялых параличей у контрольных животных отчетливо выступают три периода: ранний, или острый, период, длящийся 10—12 дней, восстановительный, начинающийся с 13-го дня болезни и продолжающийся до 30-го дня, и, наконец, третий период остаточных явлений (М. А. Розин, 1954).

При подкожном введении ТЭПП-S в дозе 0,06 мг/кг на 3-й день после повреждения тонус дистальных мышц на лапке с поврежденным нервом заметно увеличился, расстояние между пальцами стало нарастать. Последующее введение ТЭПП-S на 13-й день привело к полному восстановлению тонуса (рис. 1, *2*). Восстановилась болевая чувствительность, сухожильные рефлексы, КЗС стало больше АЗС, трофические расстройства оставались в единичных случаях.

При увеличении дозы у мышей следующей партии до 0,18 мг/кг (рис. 1, *3*) полное восстановление функции лапки с поврежденным нервом произошло на 10-й день. В последующих группах (рис. 1, *4* и *5*) ежедневное введение ТЭПП-S в дозе 0,18 мг/кг и особенно при введении через 5 часов после повреждения (рис. 1, *5*) привело к выздоровлению на 10-й день. Из этого следует, что введение ТЭПП-S тотчас после операции создает наиболее благоприятные условия для клинического излечения и может быть использовано в клинике для профилактики вялых параличей, возникающих после некоторых заболеваний или неудачных операций. В последующих партиях (рис. 2, *6*, *7* и *8*) ТЭПП-S вводили профилактически за 8 дней до операции, ежедневно в дозе 0,18 мг/кг.

Как видно из рис. 2, профилактическое введение ТЭПП-S увеличивает тонус мышц даже у неоперированных мышей (рис. 2, *6*), а после повреждения седалищного нерва расстояние между паль-

цами не падает до самых низких цифр (4—3 мм), а останавливается на более высоких цифрах (5,2—4,8 мм). Далее без последующего лечения полное выздоровление наступает на 6-й день после операции.

Наряду с профилактическим введением ТЭПП-S препарат давался еще в течение 8 дней ежедневно в той же дозе. Токсических

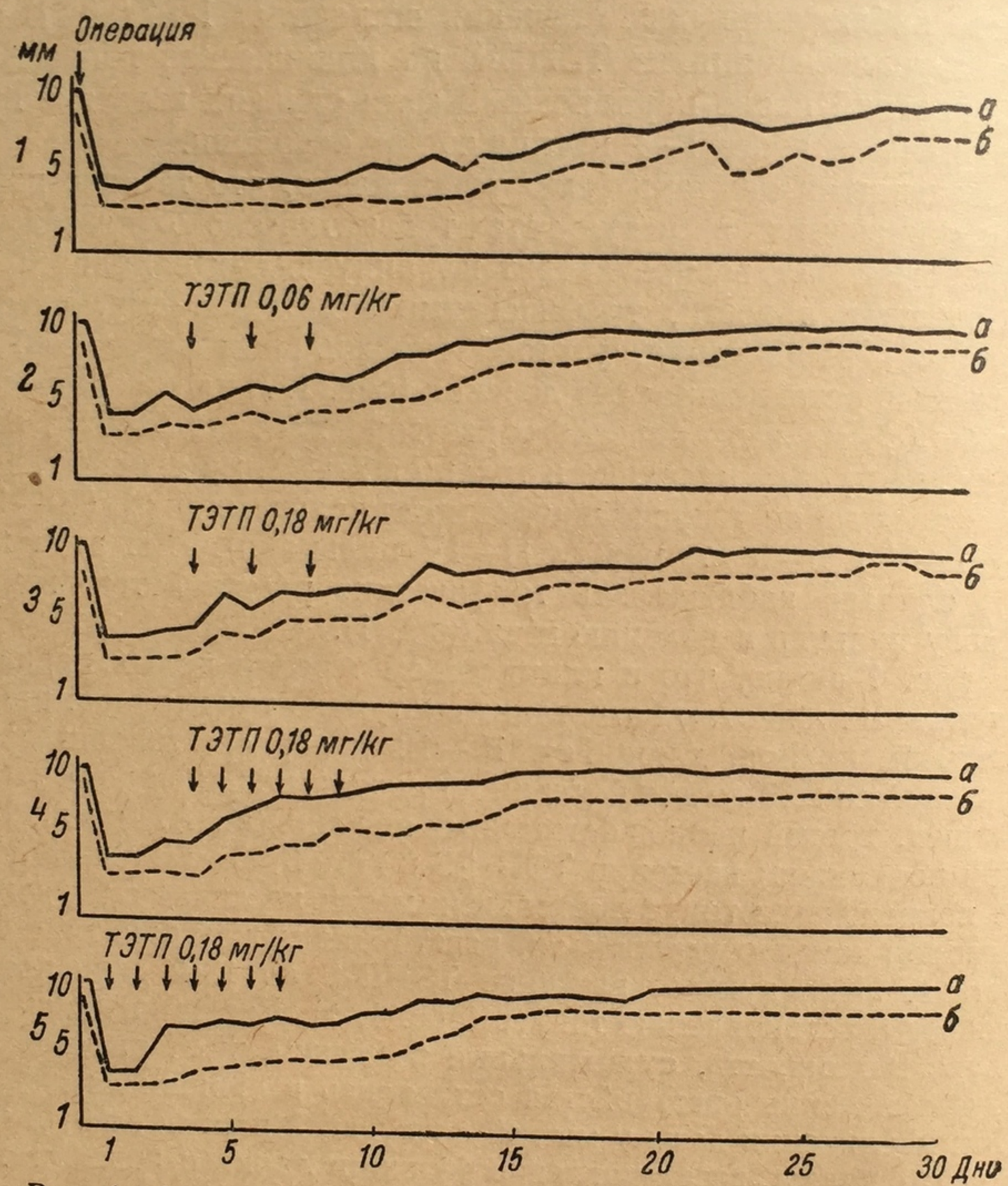


Рис. 1. Фармакотерапия параличей травматического происхождения препаратом ТЭТП.

а — расстояния в мм между I—V пальцами на лапке с поврежденным седалищным нервом; *б* — расстояния между II—IV пальцами на той же конечности. Остальные обозначения в тексте.

явлений и кумуляции при этом обнаружено не было. Из рис. 2 *(7)* видно, что на 4-й день наступило значительное восстановление тонуса, однако в полном объеме движения восстановились только к 12-му дню. Следовательно, частое введение ТЭПП-S не имеет преимуществ перед введением через день. Более того, повышение дозы у некоторых фосфорорганических соединений (табун) может вызвать угнетающее действие на нервно-мышечную передачу импульсов и тем оказать отрицательное влияние на процессы восстановления.

При введении ТЭПП-S в желудок (рис. 2, *8*) выздоровление у подопытных мышей наступало в те же сроки, что и при подкожном введении.

Из этого следует очень важный вывод, что при внедрении препарата в клинику можно с успехом пользоваться применением его внутрь; к тому же при этом введении фосфорорганических соединений их токсичность уменьшается в 7—10 раз.

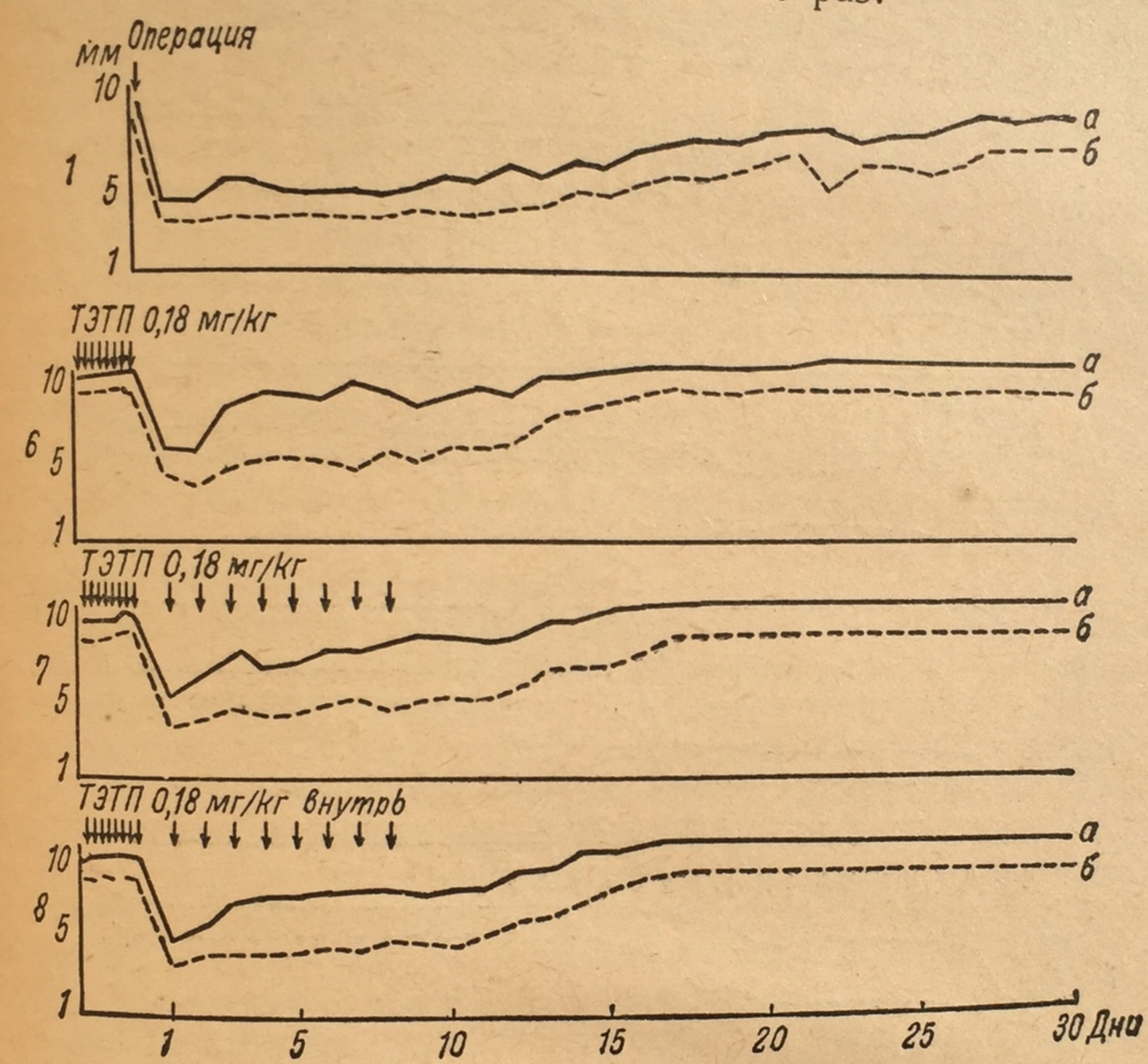


Рис. 2. Фармакотерапия параличей травматического происхождения препаратом ТЭТП.

Обозначения те же, что и на рис. 1.

Одновременно изучалось влияние дибазола. При этом были получены данные, аналогичные литературным (М. А. Розин, 1954). Как видно из рис. 3 (*9* и *10*), дибазол почти не оказывает лечебного эффекта в первый период даже при назначении его в сравнительно больших дозах (10 мг/кг) и в той же дозе оказывает значительный эффект, будучи применен во второй период клинического течения параличей, когда выздоровление наступило на 3-й день после назначения дибазола.

При комбинированном применении дибазола и ТЭПП-S [1] было отмечено, что в первый период клинического течения параличей

[1] Каждый из препаратов вводился в разные и строго определенные места в обычной дозе.

(рис. 3, *11*) восстановление тонуса дистальных мышц шло несколько энергичнее. Однако восстановление движений в полном объеме у животных произошло на 10—12-й день, т. е. в те же сроки, что и с применением одного ТЭПП-S.

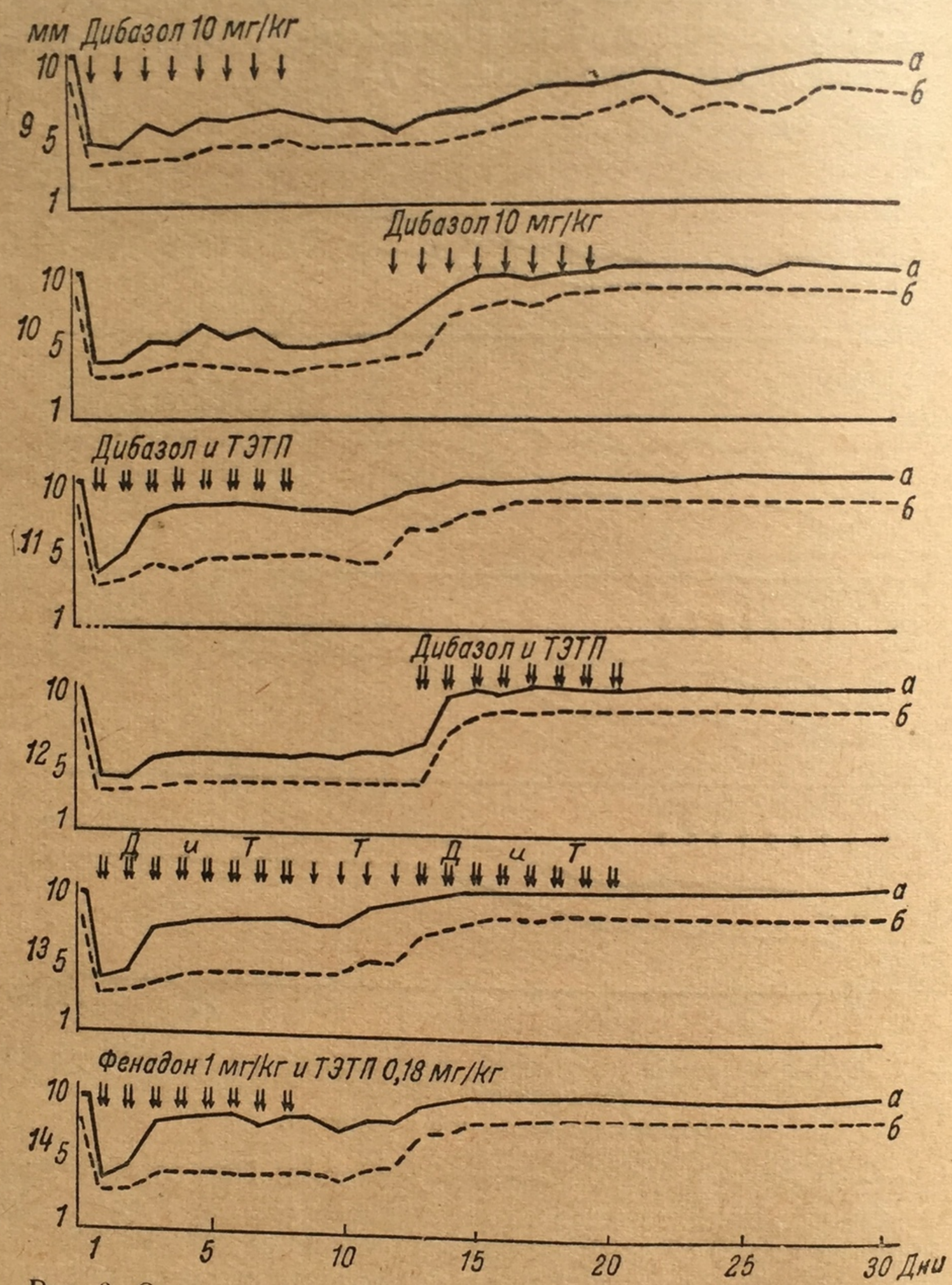


Рис. 3. Сравнительное действие ТЭТП, дибазола и фенадона при фармакотерапии параличей травматического происхождения.

Обозначения те же, что и на рис. 1. *Д* — дибазол; *Т* — ТЭТП.

Очевидно, восстановление тонуса произошло под влиянием ТЭПП-S и заметного потенцирования в этот период дибазол не оказал.

Если далее сравнить действие дибазола и ТЭПП-S, назначенных вместе во второй период клинического течения параличей (рис. *3,12*),

то становится очевидным, что однократное введение дибазола и ТЭПП-S вызывает полное восстановление тонуса. При длительном введении ТЭПП-S явлений перевозбуждения и истощения нервной системы у опытных животных отметить не удалось. Выздоровление наступало на 11-й день (рис. 3, *13*).

Из этого видно, что физиологический механизм, лежащий в основе фармакологического действия ТЭПП-S, не находится за пределами функционального порога нервной системы.

В связи с тем, что восстановлению тонуса дистальных мышц до исходных цифр во многом может мешать боль, возникающая при повреждении нерва и частично мышц, были поставлены опыты с комбинированным лечением параличей фенадоном в дозе 1 мг/кг и ТЭПП-S в дозе 0,18 мг/кг (рис. 3, *14*). Оказалось, что восстановление тонуса дистальных мышц наступало на 3-й день лечения, а полное восстановление функции лапки — на 13-й. При этом в опытах, в которых ТЭПП-S применялся в комбинации с дибазолом или фенадоном, ни в одном случае не отмечено трофических нарушений в оперированной лапке. Этот положительный эффект указанной комбинации на трофическое влияние нервной системы при лечении вялых параличей должен быть всесторонне изучен и получить особое внимание со стороны клиницистов.

В последних партиях мышей этой серии ТЭПП-S был испытан в период остаточных явлений течения параличей, т. е. через 1 и 2 месяца после травматического повреждения седалищного нерва, и оказалось, что ТЭТП-S в достаточной степени эффективен при лечении остаточных явлений после параличей. Наибольший терапевтический эффект при этом наблюдался у мышей, пониженный тонус мышц у которых сохранялся на низких цифрах в течение всего месяца.

Стимулирующее влияние ТЭПП-S на Н-холинореактивные системы центральной нервной системы, обусловливающее наблюдаемый эффект при периферических параличах, позволяет считать, что этот препарат за счет центрального действия сможет оказать благоприятный эффект также на течение центральных параличей (полиомиелитических, энцефаломиелитических, свинцовых, дифтерийных и др.), являющихся следствием поражения соответствующих отделов центральной нервной системы.

Из 14 имевшихся в нашем распоряжении соединений детально был подвергнут изучению тетраэтилмонотиопирофосфат. Вообще же есть все основания полагать, что среди фосфорорганических соединений можно будет отыскать более активные соединения для фармакотерапии экспериментальных повреждений нервной системы.

Фармакотерапия экспериментального полиомиелита

Используя павловский метод экспериментальной фармакотерапии и данные школы проф. С. В. Аничкова (1951, 1955) об избирательно действующих фармакологических веществах на разные звенья

рефлекторной дуги и, в частности, на определенные реактивные биохимические системы нервной клетки, мы попытались подойти к изучению вопроса фармакотерапии полиомиелита именно этим путем.

Хорошо известно, что вирус полиомиелита в значительной степени повреждает двигательные клетки передних рогов спинного мозга, клетки двигательной зоны коры больших полушарий и другие образования вследствие размножения вируса в этих нервных образованиях. С другой стороны, органические соединения фосфора, являясь сильнейшими антихолинэстеразами, оказывают возбуждающее действие на Н-холинореактивные системы клеток центральной нервной системы, в частности клеток передних рогов спинного мозга, обусловливая повышение тонуса дистальных мышц у животных при экспериментальных травматических параличах, вызываемых повреждением седалищного нерва (М. М. Ленкевич, 1955). Сопоставляя эти данные, мы решили испытать действие фосфорорганических соединений при экспериментальном полиомиелите, предполагая проследить течение патологического процесса в новых условиях, когда биохимические и функциональные взаимоотношения в нервной клетке значительно изменяются под влиянием фосфорорганических препаратов. Заранее зная о высокой липоидофильности этих соединений, мы полагали, что это выгодно отличающее их свойство от других антихолинэстеразных препаратов обеспечит им центральное действие. Предполагалось также проследить за развитием параличей как в двигательном анализаторе, так и в области дыхательного центра, где медиатором является ацетилхолин. Его сохранение от разрушения холинэстеразой при атаках вируса представляло известный теоретический и практический интерес.

Работа выполнена в содружестве с отделом вирусологии (Л. М. Курносова и В. И. Ильенко) ИЭМ АМН СССР. Опыты производились на животных, зараженных вирусом полиомиелита (штамм Лансинг), вирусом спонтанного энцефалита мышей (вирус Тейлора, штамм К-3), вирусом двухволнового ленинградского клещевого менингоэнцефалита, а также фиксированным вирусом бешенства (штамм Ленинград), вирусом гриппа (вирулентный штамм А-36 и авирулентный штамм) и вирусом герпеса (Herpes simplex), адаптированного к нервной ткани.

В опытах на белых мышах весом 15—20 г при внутримозговом заражении вирусом полиомиелита в количестве 10 $ЛД_{50}$ в 3 последовательных опытах, проведенных в разное время, было установлено, что на 4—5-й день после заражения у контрольных животных отмечаются первые симптомы заболевания (шаткая походка, двигательное беспокойство, стремительный бег, судорожное сокращение конечностей, а иногда и мышц всего туловища, подтягивание задних конечностей, повышение рефлекторной и болевой возбудимости). Заболевание затем развивается очень бурно и через 1—2 дня животные в 95% случаях погибают при тяжелых явлениях паралича дыхательного центра, а также с выраженными вялыми параличами

передних или задних конечностей. У некоторой части животных развиваются менингеальные симптомы, и тогда они принимают «позу молельщика». Нередко отмечаются поражения вестибулярных ядер, выражающиеся в бесконечных круговых или винтообразных движениях животных. Температура тела резко падает, животные легко охлаждаются и принимают температуру комнаты. Эти клинические проявления заболевания стоят в прямой зависимости от размножения вируса в мозгу у животных, что можно видеть из рис. 4, заимствованного из работы Каплан и Мельник (1953). Еще через 1—2 дня (6—8 дней после заражения) контрольные животные погибают в 100% случаев.

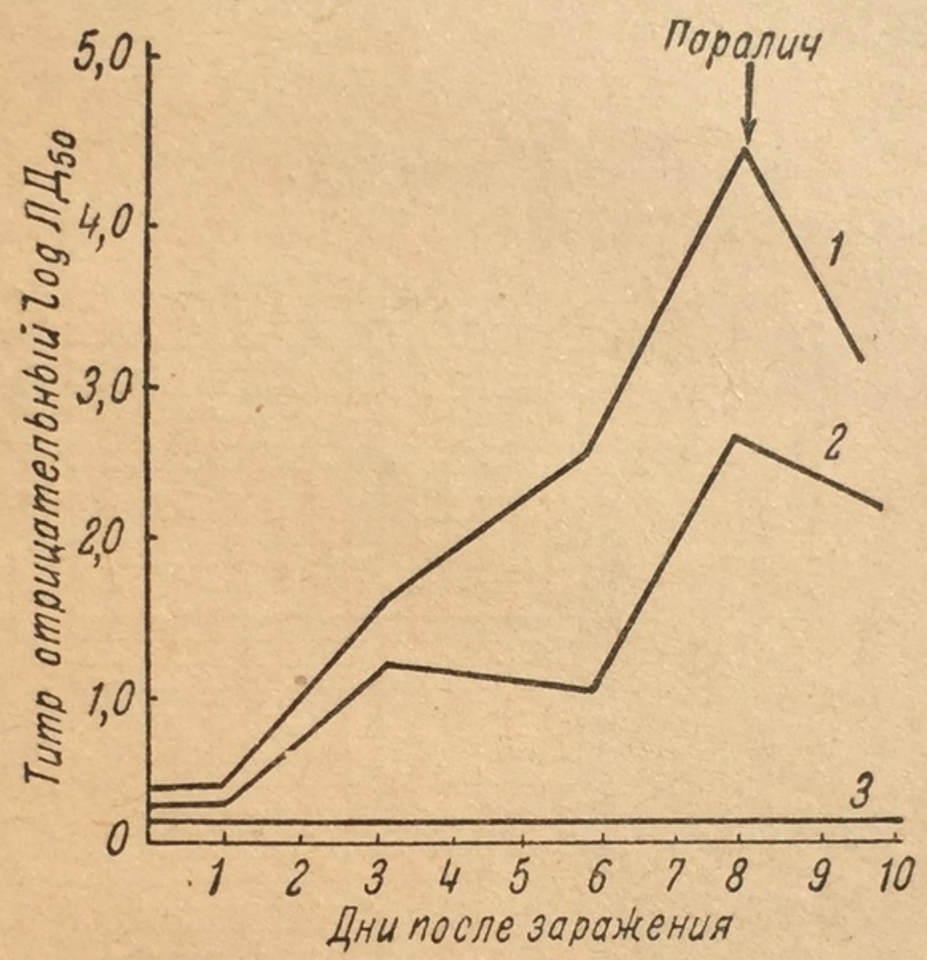


Рис. 4. Внутриклеточное размножение вируса полиомиелита; штамм Лансинг в мозгу у белых мышей, зараженных тремя $ЛД_{50}$ в мозг (по Каплан и Мельник, 1953).

1 — вирус в протоплазме; *2* — вирус в ядре; *3* — вирус в жидкости.

Из таблицы видно, что продолжительность болезни у контрольных животных составляет в среднем 1,7 дня, а продолжительность жизни — 5,5 дня.

В опытной партии из 60 мышей, получавших тетраэтилмонотиопирофосфат в дозе 0,4 мг/кг вместе с дифацилом в дозе 5 мг/кг при подкожном введении 1 раз в день (начало введения через 4 часа после заражения), заболело 45, оправилось от заболевания 9, а 15 не заболело вовсе. Выживаемость в этой группе животных составила 40% при удвоенной ошибке ±13%, инкубационный период увеличился на 1,3 дня, а средняя продолжительность жизни составляла 11,3 дня, что на 4,8 дня больше, чем у контрольных. Аналогичный, а в некоторых случаях еще более благоприятный эффект получен при применении препарата ТЭТП в комбинации с дифацилом и эстером-22. Смесь препаратов вводилась одномоментно 1 раз в день подкожно в дозе 0,4 мг/кг ТЭТП, 5 мг/кг дифацила и 1 мг/кг эстера-22, после чего животные становились оживленными, двигательная активность их увеличивалась, общее состояние и внешний вид у них был несравненно лучше, чем у контрольных животных. Выживаемость у одной из этих групп животных составила 55% при удвоенной ошибке ± 23% (рис. 5).

Сравнивая их между собой, нетрудно заметить, что основная масса животных в контроле погибает в течение 2 дней (5—6-й день после заражения). Гибли заболевшие животные в контроле, как правило, на следующий день после появления первых клинических

симптомов. Совершенно иную картину представляет подопытная группа. Как можно видеть из рис. 5, некоторые животные (№ 22, 23) болеют в течение 9—10 дней и по истечении этого срока поправляются. Часть животных не заболевает вообще или по крайней мере заболевание протекает без ясно выраженных симптомов.

Провести детальное неврологическое обследование животных мы, разумеется, не могли, но тщательное наблюдение за течением полиомиелита у каждого животного в отдельности позволяет заключить, что легче поддаются излечению случаи классической парали-

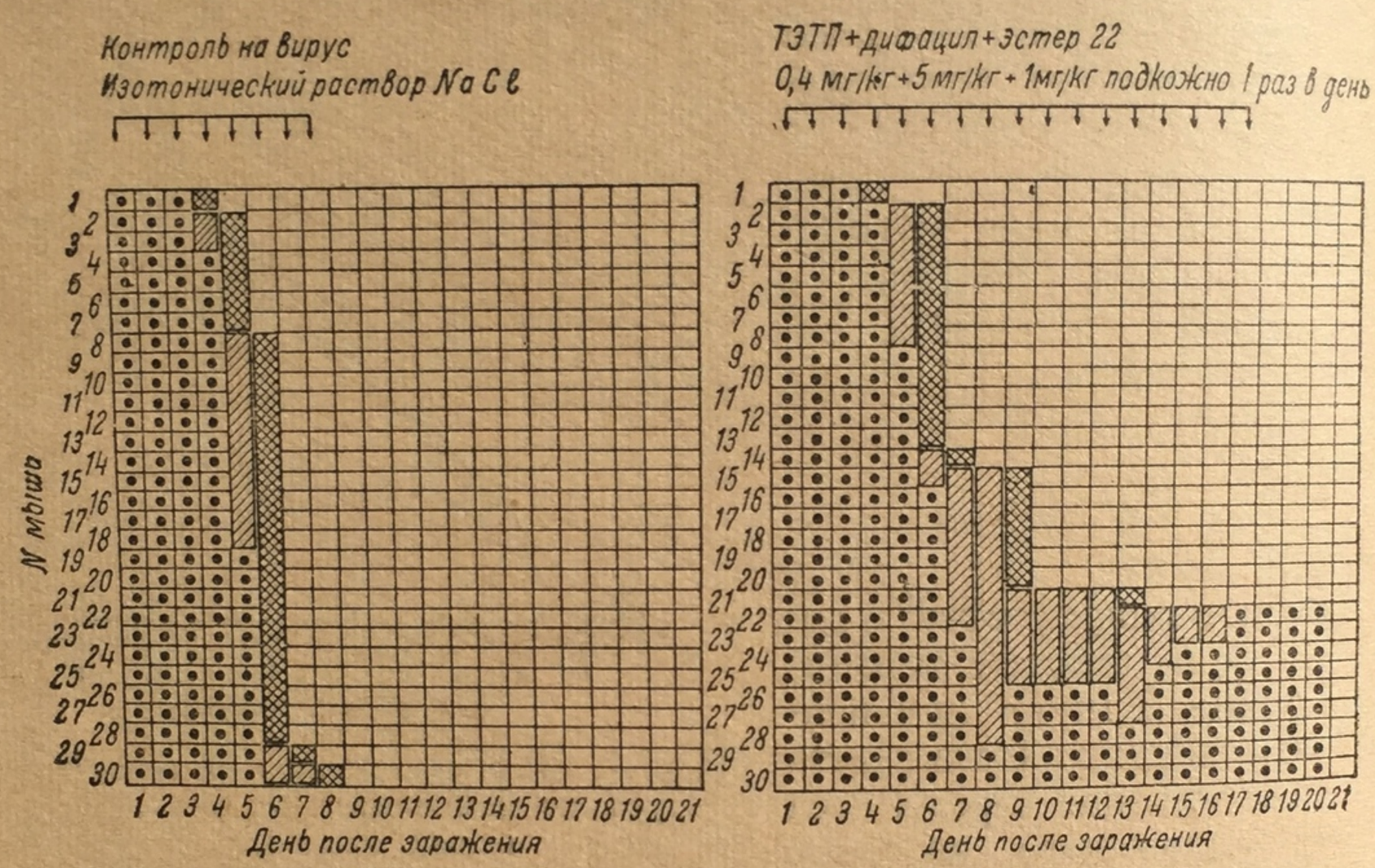


Рис. 5. Клиническое течение экспериментального полиомиелита у белых мышей, зараженных вирусом полиомиелита 2-го типа (штамм Лансинг) в мозг по 10 $ЛД_{50}$ (опыт 29/II — 26/III 1956 г.).

Квадрат с кружочком — здоровая мышь; черный квадрат — погибла; заштриховано — заболела.

тической формы поражения задних конечностей, а также при выраженном нарушении дыхания, надо полагать, паралитического типа. Несколько реже выздоравливали животные при выраженных менингеальных симптомах. Излечения животных с поражениями вестибулярных ядер мы не отметили.

Следовательно, комбинация препарата ТЭТП с дифацилом и эстером-22 оказывает ясно выраженное защитное фармакотерапевтическое действие против вируса полиомиелита. Если же учесть абсолютную смертельность этой инфекции для животных, то очевидно значение полученного фармакотерапевтического эффекта.

В части опытов раствор ТЭТП 1 : 10 000 вводился в спинномозговой канал в количестве 0,01 мл однократно через 4 часа после заражения с целью доставки препарата возможно ближе к месту локализации патологического процесса и для возможно более быст-

Влияние органических соединений фосфора при фармакотерапии экспериментального полиомиелита у белых мышей, зараженных в мозг вирусом Лансинга
(10 $ЛД_{50}$)

Группа животных	Условия применения препаратов	Количество животных в опыте	Из них			Заболевание клинически не проявлялось	Период после заражения в днях (средние цифры)			% гибели	Разность между контролем и опытом	Минимальная статистическая достоверная разность
			заболело	погибло	выжило среди заболевших		инкубационный период	продолжительность болезни	продолжительность жизни			
Контрольная (без лечения)	Физиологический раствор подкожно .	60	60	60	0	0	5,4	1,7	5,5	100	—	—
ТЭПП-S и дифацил	0,4 мг/кг и 5 мг/кг подкожно 1 раз в день	60	45	36	9	15	6,7	2,5	11,3	60	40	17
ТЭПП-S	0,01 мл 1 : 10 000 однократно спинально	56	48	44	4	8	6,6	2,5	15,7	78	22	19
№ 83	2 мг/кг подкожно 1 раз в день . . .	40	32	28	4	8	8,1	3,2	13,6	70	30	22

Примечание. Разность между полученными относительными показателями может служить достаточным основанием для выводов о том, что различие в летальности не было случайным.

рого устранения последствий, связанных с повреждающим действием вируса.

Из таблицы видно, что из 56 животных, которым ТЭТП вводился спинально, не заболело 8 и оправилось 4. Выживаемость, следовательно, составляет 22% при удвоенной ошибке ±10%. Нужно думать, что в условиях клиники этот метод может приобрести ведущее значение при лечении полиомиелита, тем более, что при введении ТЭТП мышам в указанном количестве не наблюдалось смертельных исходов, связанных с введением препарата. Введение, как правило, сопровождалось легким и кратковременным судорожным сокращением мускулатуры задних конечностей и изменением ритма дыхания. Через несколько минут, как и в последующие дни после этого, опытные животные ничем не отличались от здоровых. В одном из опытов введение ТЭТП в спинномозговой канал было произведено на 4-й день после заражения, когда почти у 50% животных были выраженные параличи задних конечностей. Из 20 животных оправились 3, и они ничем не отличались от здоровых. Они выдерживали 5-минутный непрерывный бег по кругу, не проявляя при этом обычной для выздоравливающих мышей усталости и шаткой походки, свидетельствующих о легкой истощаемости двигательного прибора животных. Хотя количество выздоровевших животных этой группы невелико, однако факт возможности использования ТЭТП в паралитической стадии полиомиелита с лечебной целью заслуживает особого внимания, так как он показывает, что поражения нервных центров в какой-то мере имеют еще функциональный характер даже при клинически выраженных параличах.

В следующей группе животных изучалось влияние препарата № 83, также полученного от акад. А. Е. Арбузова. Этот препарат хорошо растворяется в воде, в 5 раз менее токсичен, чем ТЭТП, если сравнивать по минимально токсичной дозе для мышей при подкожном введении. Меньшая токсичность препарата, а также его положительное действие при фармакотерапии вялых параличей травматической этиологии явилось основанием для испытания его при полиомиелите. Из табл. 1 видно, что применение этого препарата в дозе 2 мг/кг подкожно 1 раз в день через 4 часа после заражения обусловливает 30% выживаемость опытных животных при удвоенной ошибке ±15%. Явлений кумуляции, свойственных ТЭТП, при применении препарата № 83 не наблюдалось даже от дозы в 2 раза большей (4 мг/кг). Положительное влияние на трофику, отмеченное нами у препарата ТЭТП, по-видимому, присуще и препарату № 83. Это побуждает нас к выводу, что при испытании органических соединений фосфора в клинике при полиомиелите препарат № 83 может вполне конкурировать с ТЭТП. В некоторых опытах его применение обусловливало 70% выживаемость животных при удвоенной ошибке ±24%. Учитывая, что токсичность препарата позволяет применять его в бóльших дозах, чем испытанные нами, особенно в острый период болезни, понятны перспективы, которые открываются с применением препарата № 83 в клинике.

Наряду с основными исследованиями терапевтической активности фосфорорганических соединений при экспериментальном полиомиелите были проведены различные варианты опытов с целью найти более эффективные методы лечения и получить экспериментальные данные для теоретических обобщений по механизму действия этих соединений при полиомиелите.

В опытах на здоровых мышах и на зараженных вирусом полиомиелита изучались изменения в нервно-мышечной системе методом хронаксиметрии. О состоянии нервных центров у больных животных судили по показателям реобазы и хронаксии икроножной мышцы. Пользовались ламповым хронаксиметром. Оказалось, что реобаза как показатель возбудимости у здоровых животных находится в пределах от 3 до 8 U. В ряде случаев еще до появления клинически выраженных симптомов заболевания возбудимость ткани резко понижалась, и напряжение тока приходилось увеличивать до 11—15 U.

Лабильность, или функциональная подвижность, нервно-мышечной ткани, определяемая хронаксией, резко повышалась также до появления клинических симптомов. Так, если хронаксия икроножной мышцы у здоровых мышей колебалась в пределах от 0,2 до 0,6 м/сек., то у больных хронаксия удлинялась в 3,5—4 раза, и время, в течение которого ток напряжением в две реобазы вызывал пороговое сокращение, равнялось 1,2—2 сигмам. Однако, ежедневно наблюдая за изменением реобазы и хронаксии, отметить известного клиницистам понижения реобазы и хронаксии в предпаралитической стадии не удалось.

Понижение возбудимости и лабильности парализованных мышц у больных полиомиелитом Ю. М. Уфлянд (1954) объясняет наличием в центральной нервной системе очагов стойкого и длительного торможения, которое может охватить весь двигательный нейрон вплоть до его периферических окончаний в мышце (Ю. М. Уфлянд и Л. В. Донская, 1956). Наблюдения Л. В. Донской (1953) показывают, что после денервации пораженной мышцы возбудимость и лабильность ее резко повышаются, что, как указывает автор, косвенно доказывает связь увеличения реобазы и удлинения хронаксии мышц при полиомиелите с изменениями в центральной нервной системе.

Наши данные с перерезкой нерва у парализованных животных и с применением ТЭТП полностью подтверждают концепцию Ю. М. Уфлянда и показывают, что изменения в центральной нервной системе определенное время носят функциональный характер и могут быть устранены при воздействии антипарабиотическими агентами, как ТЭТП. При подкожном введении этого препарата в дозе 0,4 мг/кг уже через 2—5 минут происходит понижение возбудимости до 2—4 вольт и укорочение хронаксии с 1,2—1,6 до 0,2—0,08 м/сек., т. е. до нормальных показателей у здоровых животных. Таким образом, функциональное состояние нервных центров у больных животных под влиянием ТЭТП значительно улучшается почти в 100% случаев и в большей степени в случаях, где предварительное из-

менение хронаксии и реобазы было наиболее выражено. Длительность этих изменений, судя по хронаксии, составляет от 30 минут до 2 часов при однократном введении ТЭТП в дозе 0,4—0,8 мг/кг.

Антипарабиотическое действие ТЭТП как антихолинэстеразного препарата проверялось в опытах на лягушках. Наблюдение велось за изменением спинномозговых рефлексов. Сеченовское торможение вызывалось наложением кристаллика поваренной соли на зрительные бугры. В качестве раздражителя использовался 0,3% раствор серной кислоты, в который погружалась лапка лягушки до определенного уровня. При введении в этих условиях ТЭТП в дозе 0,5—1 мг/кг в брюшной лимфатический мешок через 5—10 минут у большинства лягушек сеченовское торможение снималось и рефлекс восстанавливался. Отдергивание лапки происходило через 3—10 секунд, т. е. примерно как и в норме. Предварительное введение ТЭТП перед наложением кристаллика поваренной соли в большинстве случаев предупреждало развитие сеченовского торможения, или ответная реакция на раздражение серной кислотой была непостоянной, выявляя большие колебания от 10—20 до 130 секунд и больше. Введение ТЭТП в дозе выше 1 мг/кг не позволило наблюдать зависимости между дозой препарата и его антипарабиотическим действием. У животных очень быстро развивалась мышечная контрактура, видимо, в результате накопления ацетилхолина. При постановке соответствующих опытов на теплокровных животных эти отношения, вероятно, можно проанализировать более подробно, тем более, что вскрыть антикурарное действие ТЭТП мы долгое время не могли в опытах на лягушках, а при постановке опыта на теплокровном животном (кошке) это действие отчетливо выступало уже в первом ориентировочном опыте (М. М. Ленкевич, 1955).

Для выяснения степени участия Н-холинореактивных структур в процессе выздоровления больных полиомиелитом животных были поставлены опыты с однократным введением подкожно никотина в дозе 0,5 и 1 мг/кг через 4 часа после заражения. Установлено, что никотин в дозе 0,5 мг/кг оказывает незначительное влияние, выражающееся только в удлинении инкубационного периода, доза же никотина в 1 мг/кг положительно влияет на выживаемость животных (13,2% при удвоенной ошибке $\pm$6,3%). Таким образом, никотин, вызывая возбуждение Н-холинореактивных структур в центральной нервной системе, способствует излечению животных.

В параллельных опытах с применением ганглиолитиков, веществ с противоположным типом действия, оказалось, что гексоний в дозе 5 мг/кг, дифацил в дозе 5 мг/кг и пентафен в дозе 20 мг/кг положительным фармакотерапевтическим действием не обладают. Следовательно, угнетенное состояние Н-холинореактивных структур не способствует выздоровлению животного и, видимо, не препятствует жизнедеятельности вируса в нервных клетках.

Испытание терапевтической активности дибазола в дозе 10 мг/кг и прозерина в дозе 0,1 мг/кг в острый период болезни показало, что дибазол ухудшает состояние животных, вызывая бо́льшую гибель

животных по сравнению с контролем, а прозерин не дает положительного результата.

В этих опытах мы, таким образом, столкнулись с фактом, что, несмотря на антихолинэстеразное действие прозерина и частично дибазола, способствующих проведению нервных импульсов, для терапевтического применения в острый период заболевания они непригодны.

Продолжая поиски в области рациональных сочетаний веществ с антихолинэстеразным типом действия, мы остановились на барбитурах со средней продолжительностью действия. Выраженный терапевтический эффект был получен при комбинации мединала с ТЭТП. Мединал в этих опытах вводился профилактически однократно за 7 дней до заражения в дозе 20 мг/кг подкожно, а после заражения мышей вирусом полиомиелита (штамм Лансинг) применяли ТЭТП, который в дозе 0,4 мг/кг вводился подкожно 1 раз в день в течение 8 дней (до момента полной гибели животных в контроле). Установлено, что при этом выжило 30% животных. Повторяя наши опыты, Л. В. Донская (неопубликованные данные) получила выживаемость животных в 40 и 60% случаев. Можно думать, что фармакотерапевтический эффект в данном случае заключается в том, что предварительное угнетение холинэстеразы мединалом (М. Я. Михельсон, 1948) значительно усиливается и качественно изменяется при введении ТЭТП, создающего более благоприятные условия для сохранения ацетилхолина и через его посредство — стабилизацию нормальной функции нервных клеток, препятствуя наступлению стойкого парабиотического торможения, являющегося, надо полагать, результатом существенных изменений энергетического и медиаторного обмена нервных клеток, подвергающихся атакам вируса. Восстановление нарушенного равновесия в обмене нервных клеток при применении комбинации мединала с ТЭТП, таким образом, составляет интимную сущность фармакотерапевтического эффекта. При этом не исключена возможность облегчения передачи нервных импульсов под влиянием малых доз мединала (Д. А. Харкевич, 1956).

В этой связи представлялось интересным выяснить влияние ударных доз и малых доз при частом их введении.

Лечение животных дробными дозами ТЭТП (0,04 мг/кг подкожно 3—5 раз в день), как и лечение ударными дозами препарата (0,7 мг/кг 1 раз в день в течение 2 дней с последующим введением 0,4 мг/кг), не выявило, однако, сколько-нибудь заметных преимуществ этих способов введения. Наоборот, мы отмечали, что в этих случаях всегда возникала опасность кумулятивного действия препарата ТЭТП. Видимо, в терапевтическом эффекте ТЭТП основную роль играет не столько концентрация препарата в данный момент, сколько качественные изменения биохимизма нервных клеток, изменения которых достигают необходимого уровня при профилактическом введении препаратов. Отличительной чертой применяемых комбинаций ТЭТП с мединалом и дифацилом является то, что

получается возможность путем связывания холинэстеразы вызывать биохимическую перестройку в нервных клетках на более продолжительное время. Для окончательного выяснения зависимости между антихолинэстеразным действием и терапевтической активностью в ряду органических соединений фосфора требуются еще специальные опыты.

Наряду с успешными испытаниями фосфорорганических соединений при полиомиелите у белых мышей были и неудачные опыты при внутримозговом введении вируса в количестве 100 $ЛД_{50}$. Следовательно, количество вводимого вируса имеет большое значение в обнаружении терапевтического эффекта.

На вопрос, следует ли ожидать терапевтический эффект у больных, заражение которых происходит неизвестной дозой вируса, надлежит ответить положительно, так как в естественных условиях заражение массивными дозами вируса не имеет места. Проникновение вируса в центральную нервную систему происходит после предварительного пребывания вируса в кишечнике и в крови. Это дает основание считать, что в клинике препарат будет обладать большим терапевтическим действием, чем в опытах на мышах.

В массовом опыте, проведенном на 100 животных, было показано, что применение ТЭТП в комбинации с дифацилом и эстером-22 дает положительный эффект в 41% случаев, а препарата № 83 — в 38% случаев. Так, в контроле гибель животных отмечается в 71%, выживаемость — в 29%; в опыте с ТЭТП, дифацилом и эстером-22: гибель животных — в 30% случаев, выживаемость — в 70%; в опыте с препаратом № 83: гибель животных — в 33% и выживаемость — в 67% случаев.

Таким образом, вопрос о фармакотерапии экспериментального полиомиелита при применении органических соединений фосфора следует считать установленным окончательно.

Тот факт, что применение столь активных ингибиторов холинэстеразы, как ТЭТП, не позволяет получить 100% выживаемость зараженных животных, дает основание считать, что в патогенетической цепи полиомиелитического процесса активность фермента холинэстеразы играет важную и решающую роль, однако она не является единственной причиной наступающих параличей и гибели животных. Нарушение ферментного «хозяйства», несомненно, более глубоко. Установление этих нарушений в области биосинтеза белка и поможет найти ряд других препаратов, применение которых совместно с антихолинэстеразами позволит защитить животных в гораздо большем числе случаев.

Наряду с изучением фармакотерапии полиомиелита мы занимались и другими вирусами из группы нейротропных. Вирус спонтанного энцефаломиелита мышей, как известно, вызывает аналогичные поражения в центральной нервной системе, и испытание органических соединений фосфора при этой инфекции также представляло известный интерес. Кстати, во время работы с этим вирусом мы убедились, какое огромное значение для исследования имеет

правильный выбор экспериментальной модели. При заражении вирусом Тейлора мышей мы не получили сколько-нибудь удовлетворительных результатов. Наоборот, в некоторых опытах гибель в контроле была менее интенсивной, чем в опыте. Пользуясь данными лаборатории проф. А. А. Смородинцева, что вирус Тейлора вызывает заболевание не только у мышей, но и у морских свинок, мы целиком переключились на эксперименты с этими животными.

В первых опытах на морских свинках-сосунках (вес 50—100 г) при внутримозговом заражении массивной дозой вируса (1 млн. $ЛД_{50}$ для мышей) мы, однако, не получили ожидаемого положительного результата при применении ТЭТП. Как контрольные, так и опытные животные, получавшие ТЭТП профилактически за 3 дня до заражения, а также лечебно в желудок в дозе 0,13 мг/кг, погибали при тяжелых явлениях паралича дыхательного центра и передних или задних конечностей. Было отмечено лишь незначительное удлинение сроков инкубации. К моменту полной гибели в контроле (8-й день после заражения) в живых осталось 6 животных из 16. Поэтому в дальнейшем мы экспериментировали на более взрослых животных (вес 250—300 г), а количество вводимого вируса при заражении животных уменьшали в 10—100 раз. Для выявления терапевтического эффекта от препарата ТЭТП вводили его не за 3, а за 7—8 дней до заражения. При явлениях кумуляции, а также в момент тяжелого состояния животных дозу препарата уменьшали в 2 раза или даже вовсе прекращали введение препарата на 1—2 дня.

Соблюдая эти предварительные условия, в 3 последовательных опытах оказалось, что контрольные животные при внутримозговом заражении вирусом Тейлора в количестве 1000—100 $ЛД_{50}$ (для морских свинок) заболевают на 3—5-й день. Появляется вялость мускулатуры туловища и конечностей, парезы, очень быстро переходящие в параличи передних или задних конечностей, и на 5—8-й день контрольные животные гибнут. Температура у них при этом резко снижается, иногда с 38° до 25°. Животные погибают при появлениях паралича дыхательного центра, нередко с присоединяющимся параличом сфинктеров. Средняя продолжительность болезни составляет 5,3 дня, а продолжительность жизни — 12,7 дня. По истечении этого срока почти все животные погибают (96,9—100%). Только в единичных опытах из 15 животных к концу месяца в живых оставалось 1 животное с явлениями паралича конечностей.

В группе животных, получавших ТЭТП как профилактически, так и после заражения в дозе 0,13 мг/кг, введение вируса не вызывало таких тяжелых явлений и переносилось животными в несколько более легкой форме. Из 32 животных оправилось 12 и не заболело 4. Выживаемость составляла 50% при удвоенной ошибке ±17% или примерно в 20 раз больше, чем в контроле. Следует особо отметить, как характерную особенность влияния ТЭТП, что инкубационный период и средняя продолжительность жизни у леченных животных примерно в 2 раза больше, чем у контрольных. Развившихся параличей у леченных животных несколько меньше, но они носили до-

вольно стойкий характер и не во всех случаях поддавались излечению.

При сопоставлении клиники у животных, зараженных вирусом полиомиелита и вирусом Тейлора, можно сказать, что последний обладает большей вирулентностью. Повреждения в двигательном приборе, вызываемые вирусом Тейлора, видимо, быстро приобретают характер необратимых органических изменений и плохо поддаются излечению. Наблюдаемый терапевтический эффект, проявляющийся в большей выживаемости животных по сравнению с контрольными, мы склонны рассматривать как результат защиты дыхательного центра от паралича. Это защитное действие ТЭТП заключается прежде всего в прямом влиянии на дыхательный центр за счет связывания холинэстеразы и сохранения ацетилхолина, что позволяет поддерживать деятельность дыхательного центра в острый период атаки вируса. С другой стороны, стимулирующее влияние ТЭТП на Н-холинореактивные системы каротидного клубочка, как показывают опыты (Ю. С. Каган, 1955), рефлекторно вызывает возбуждение дыхания и тем самым также препятствует развитию параличей. В одном опыте (при полной гибели животных в контроле) животным, получавшим ТЭТП, были созданы специальные условия ухода (согревание животных, теплые ванночки, кормление через желудочный зонд теплым молоком). В этом опыте применение ТЭТП дало 100% выживаемость животных. Параличей у них было в 2 раза меньше по сравнению с контролем. Интересно, что через 4 месяца у этих животных появилось полноценное потомство.

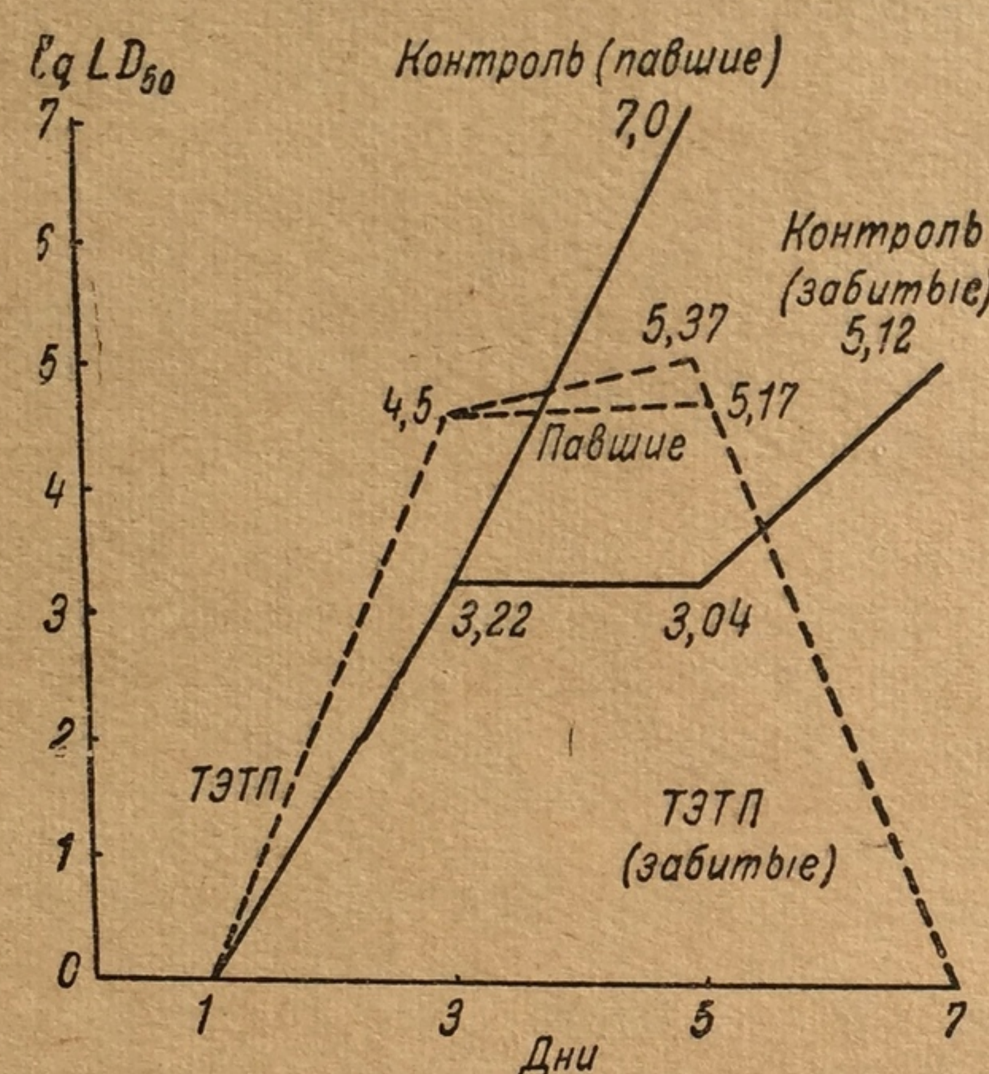


Рис. 6. Влияние ТЭТП на размножение вируса спонтанного энцефаломиелита (вирус Тейлора, штамм К-3) в мозгу у белых мышей при внутримозговом заражении 100 $ЛД_{50}$.

Как и в опыте на мышах с вирусом полиомиелита, опыты с вирусом Тейлора показали, что получить терапевтический эффект можно только на полноценных животных, не страдающих авитаминозом. Животные в одном опыте, подобранные из молодняка, родившегося в лаборатории и не имевшего полноценного ухода и питания, погибали так же быстро, как и в контроле.

Наряду с испытанием терапевтической активности ТЭТП в одном из опытов параллельно было проведено испытание препарата № 83. Морские свинки заражались интрацеребрально вирусом Тейлора

в количестве 100 $ЛД_{50}$. Препарат № 83 вводился профилактически за 7 дней до заражения в дозе 2 мг/кг и затем его введение продолжалось еще в течение 22 дней. Длительность наблюдений 67 дней. Из 10 животных 2 не заболели и 2 поправились, т. е. выживаемость составила 40% при удвоенной ошибке ±28%. Поэтому можно заключить, что препарат № 83 и здесь выявил себя в качестве серьезного конкурента препарату ТЭТП.

В специальных опытах выяснялось влияние ТЭТП на размножение вируса спонтанного энцефаломиелита (вирус Тейлора, штамм К-3) в мозгу у белых мышей. С этой целью внутримозговым путем в дозе 100 $ЛД_{50}$ заражались 2 группы мышей, по 25 в каждой. Затем по 3 животных из каждой группы забивались на 1, 3, 5 и 7-й день после заражения. Из мозга их приготавливалась эмульсия в разведении от 10^{-1} до 10^{-7}, которой затем заражались здоровые мыши, и в зависимости от их смертности делались выводы о количестве вируса путем вычисления $ЛД_{50}$. В группе мышей, получавшей ТЭТП профилактически за 8 дней до заражения и затем лечебно в дозе 0,1 мг/кг, определение количества вируса велось таким же образом. $ЛД_{50}$ вычислялось по способу Рида и Менча. Логарифм $ЛД_{50}$ представлен на рис. 6, из которого видно, что если до 5-го дня количество вируса в мозгу зараженных животных в контроле и в опыте почти одинаково, то с 5-го дня количество его у животных, получавших ТЭТП, резко падает и к 7-му дню приходит к нулю, тогда как у контрольных животных оно продолжает нарастать. Аналогичные данные получены с вирусом гриппа (вирулентный штамм А-36) в легких белых мышей. Титрование вируса производилось на куриных эмбрионах (рис. 7).

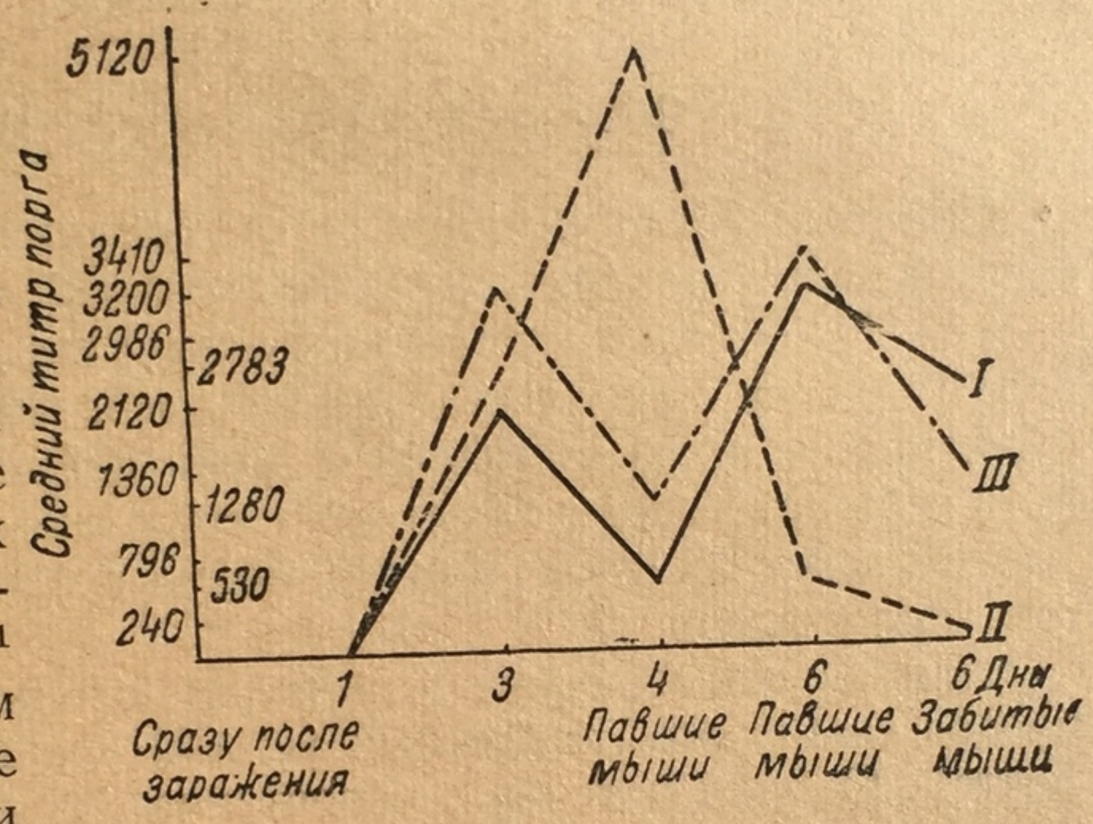


Рис. 7. Влияние ТЭТП на размножение вируса гриппа в легких белых мышей, зараженных вирулентным штаммом А-36.

I — контрольная группа; *II* — группа мышей, которым вводился профилактически ТЭТП за 6 дней до заражения (0,1 мг/кг подкожно 1 раз в день); *III* — группа мышей, которым вводилась комбинация ТЭТП (0,4 мг/кг), дифацил (5 мг/кг) и эстер-22 (1 мг/кг) подкожно 1 раз в день.

Сопоставляя эти данные, можно заключить, что органические соединения фосфора (ТЭТП) почти с одинаковым положительным эффектом оказывают действие как на нейро-, так и на пневмотропные вирусы, что позволяет надеяться на гораздо более активное действие фосфорорганических соединений (по своему спектру), чем обследованные в свое время органические соединения мышьяка.

Изменяя биохимическое и функциональное состояние нервных клеток, ТЭТП в значительной степени препятствует размножению вирусов Тейлора и гриппа.

В опытах с изучением влияния ТЭТП на выживаемость животных, зараженных вирусом двухволнового ленинградского клещевого менингоэнцефалита, а также вирусами герпеса, гриппа и фиксированным вирусом бешенства, также получен некоторый терапевтический эффект, но он не всегда был постоянным, и поэтому для окончательных выводов требуется более детальная разработка экспериментальных моделей и методики введения препаратов.

Обсуждение полученных результатов

Полученные нами данные обусловливают ряд вопросов. Что общего между разнородными вирусами в их патогенетической сущности? Что объединяет пневмотропный вирус гриппа, дермотропный вирус герпеса с вирусом полиомиелита, энцефаломиелитов и бешенства, являющихся в высшей степени нейротропными? Как представить себе патогенез заболевания полиомиелитом? В чем состоит механизм действия фосфорорганических соединений при фармакотерапии полиомиелита?

Для исчерпывающего ответа на эти вопросы, конечно, потребуется еще много совместных усилий ученых различных специальностей. Однако и теперь, сопоставляя наши данные с известными в литературе, можно в качестве рабочей гипотезы высказать некоторые теоретические обобщения.

Как показывает наш опыт применения органических соединений фосфора при фармакотерапии заболеваний у животных, вызываемых различными вирусами, общее в группе мелких вирусов в том, что все они оказывают повреждающее действие в определенных клеточных структурах таких образований, деятельность которых интимно связана с активностью фермента холинэстеразы. Мы, разумеется, не можем точно сказать, за счет чего происходит усиление активности холинэстеразы; можно только предполагать, что если не за счет количественного увеличения фермента, так за счет усиления активности его, что может быть результатом раздражающего действия инородного белка при внедрении вируса. Возможно также, что усиление активности холинэстеразы является результатом наступающего расстройства в строго сбалансированном клеточном «хозяйстве» макроорганизма в связи с использованием вирусом некоторых ферментов для своего размножения.

Так или иначе, факт усиления активности холинэстеразы при полиомиелите, как и при ряде других заболеваний (острых формах энцефалитов, при церебральном сифилисе, дифтерии), а также при влиянии некоторых токсинов, точно установлен (И. Н. Молоков и А. А. Фолина, М. А. Хазанов и А. А. Кореневская, 1956; И. П. Мягкая, 1952; Е. И. Гаспарян, 1953; Адити, Ватараи, Окавати, Коока, Миякэ и Кинураса; Мазахико, 1953). Более того, некоторые авторы

(М. А. Хазанов и А. А. Кореневская, 1956) предлагают использовать этот феномен для диагностики полиомиелита, не указывая, однако, что угнетение активности холинэстеразы может быть использовано для патогенетической терапии этого заболевания.

Пытаясь уяснить биологический смысл усиления активности холинэстеразы как ответной реакции макроорганизма на повреждающее действие вируса, мы приходим к заключению, что ее следует расценивать как защитную меру организма против инфекции, сущность которой состоит в том, чтобы ферментной деятельностью холинэстеразы поддерживать в среде такую степень реактивности тканей к ацетилхолину, которая создает готовность их отвечать на нервный импульс. Создаваемая холинэстеразой, как указывает В. М. Карасик (1956), ненасыщенность органа в отношении таких пластических веществ, как ацетилхолин, обеспечивает возможность нервной регуляции разнообразных физиологических функций.

Используя гистохимический метод определения холинэстеразы в тканях, В. В. Португалов и В. А. Яковлев (1953) установили, что высокая активность специфической холинэстеразы обнаружена в ядрах глии всех отделов коры больших полушарий головного мозга, в нейронах моторных ядер стволовой части мозга, где фермент обнаружен не только в теле клетки, но и во всех ее дендритах; в спинном мозгу все структуры серого вещества обладают высокой активностью специфической холинэстеразы, более всего выраженной в нейронах передних и боковых рогов, а в скелетных мышцах — в моторных бляшках, в подходящих к ним нервных волокнах и в мышечных волокнах. Авторы приходят к выводу, что специфическая холинэстераза в тканях располагается строго в местах, где при нервном возбуждении может выделяться ацетилхолин и где постоянно имеется необходимость быстрого его разрушения. Диффузное распределение неспецифической холинэстеразы свидетельствует о меньшем ее функциональном значении.

Совершенно очевидно, что эти данные представляют собой конкретный материал для понимания биохимических путей осуществления трофической функции нервной системы, выражающейся в регулировании не только активности, но и характера распределения ферментов в тканях организма.

При внедрении вируса эти сложившиеся взаимоотношения, видимо, претерпевают значительные изменения. Например, чрезвычайная вирулентность вируса полиомиелита в сочетании со способностью быстрого размножения оказывается выше защитной реакции организма, и в результате происходит расстройство медиаторного обмена в нервной клетке, приводящее к возникновению застойных парабиотических очагов, констатируемых методом хронаксиметрии. В определенных нервных клетках очень быстро исчезает тигроид (И. А. Робинзон, 1956), что, видимо, следует поставить в прямую зависимость с явлением фиксирования на нем вируса. Это тем более вероятно, что отмеченное морфологами распыление тигроида обнару-

живается в тех нервных клетках, белковый, углеводный и витаминный обмен которых отличается рядом особенностей (Н. В. Коновалов, 1956; А. Л. Шабадаш, 1949). Вслед за этим во многих нервных клетках центральной нервной системы происходят тяжелые дистрофические изменения и изменения, напоминающие первичное раздражение. Очень рано, еще до наступления параличей, обнаруживаются обширные изменения в синапсах, в различных отделах вегетативной нервной системы, в чувствительных узлах, а также в сердечно-сосудистой системе и в нервно-мышечных приборах (И. А. Робинзон, Е. А. Бухштаб и В. В. Благовещенская, М. В. Румянцева-Русских, И. Д. Чернова, А. Л. Юровецкая и др., 1956).

Все это заставляет признать, что полиомиелит является общим системным заболеванием с преимущественным поражением центральной нервной системы (Л. Г. Членов, 1956; И. Вишизава и К. Окано, 1953; Г. Хау, 1955).

Надо полагать, что полезное в момент внедрения вируса повышение активности холинэстеразы со временем приводит к длительному функциональному бездействию нервной системы в связи с быстрой и длительной инактивацией ацетилхолина как медиатора. В этом, видимо, кроется секрет разрушения нервных связей между центрами и периферией. Все это приводит к тому, что наступает двигательный паралич, паралич дыхательного центра или другие нарушения в зависимости от локализации патологического процесса.

Не будучи склонны все рассматриваемые явления в патогенезе полиомиелита всецело сводить к пагубному процессу повышения активности холинэстеразы, мы, однако, должны признать, что повышение активности холинэстеразы при полиомиелите является одним из важных звеньев в патогенетической цепи наблюдаемых явлений.

Целенаправленное угнетение активности холинэстеразы органическими соединениями фосфора обусловливает разрыв этой цепи в одном из основных ее звеньев, что и составляет интимный механизм при фармакотерапии экспериментального полиомиелита. При этом имеет место, видимо, стимуляция иммунологических защитных процессов организма, по аналогии с другими холиномиметическими веществами, как это было показано В. Е. Курашвили и В. И. Ильенко, 1955.

Однако было бы неправильно думать, что наблюдаемый терапевтический эффект зависит только от антихолинэстеразного действия органических соединений фосфора. Лишним подтверждением этой точки зрения является обнаруженная нами эффективность в определенном числе случаев при применении никотина и особенно комбинации ТЭТП с дифацилом и эстером-22. В этих случаях возбуждение Н-холинореактивных структур центральной нервной системы и поперечнополосатой мускулатуры достигается разными путями: при введении никотина — непосредственно, а при комбинации препаратов — путем угнетения холинэстеразы и сохранения медиатора. Смысл одновременного использования противоположно действующих

веществ в применяемой нами комбинации состоит в том, что прежде всего скорость первичных фармакологических реакций у них неодинакова. В то время как действие ТЭТП развивается почти немедленно после введения и достигает максимума уже через 2—4 минуты, влияние эстера-22 в применяемой дозе развивается несколько медленнее, и тогда, когда достаточная степень инактивации холинэстеразы обеспечена и начинает проявляться токсическое действие ТЭТП, эстер-22 благодаря атропиноподобным свойствам устраняет это действие. В частности, устраняются токсические эффекты в дей-

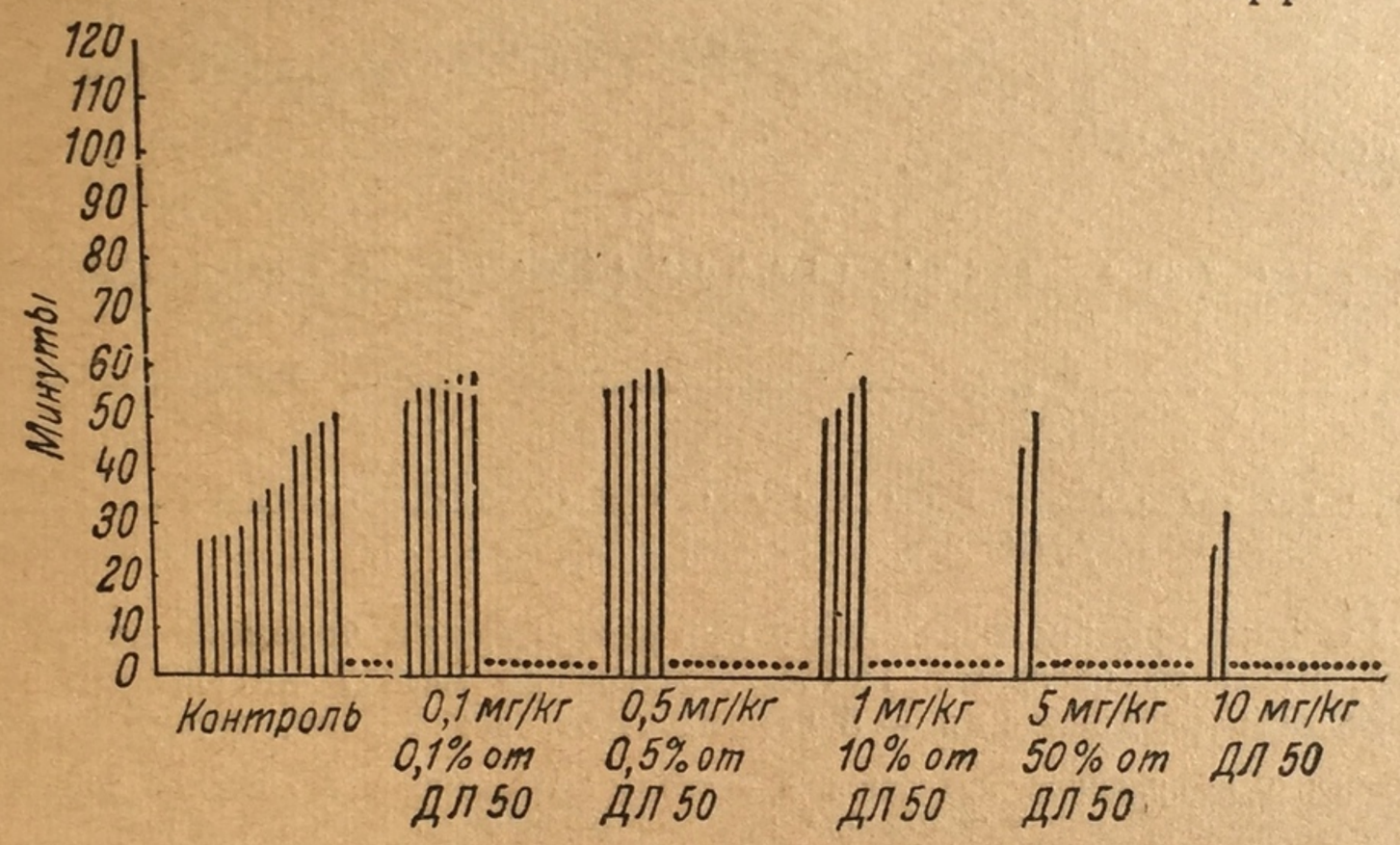


Рис. 8. Влияние ТЭТП на эффект действия стандартного глюкозида наперстянки.

Сплошные линии — остановившиеся сердца, точки — неостановившиеся сердца в течение 1 часа. Препарат наперстянки вводился по 0,3 мл в бедренный лимфатический мешок лягушки, а за 1 час до этого в спинной лимфатический мешок вводился ТЭТП.

ствии ТЭТП на сердце, кишечник, бронхи, обусловливаемые, как известно, влиянием ТЭТП на М-холинореактивные системы. Спазмолитическое и анестезирующее действие дифацила также оказывается высокополезным при полиомиелите. Известную роль играет повышение под влиянием эстера-22 безусловных рефлекторных реакций (С. С. Крылов, 1955).

Далее выяснялось непосредственное действие ТЭТП на вирус. С этой целью вирус герпеса в разных разведениях смешивался с равным объемом раствора ТЭТП (в конечной концентрации 1 : 100 000), затем смесь вводилась в амниотическую полость развивающихся куриных эмбрионов 10-дневного возраста, и через 48 часов цельной амниотической жидкостью заражались белые мыши, на которых производилось титрование вируса (Л. М. Курносова). Оказалось, что гибель как контрольных мышей, так и зараженных смесью ТЭТП с вирусом была одинаковой при соответствующих разведениях вируса. Отсюда следует, что ТЭТП не оказывает прямого губительного действия на вирус герпеса. Не отмечено также в этом опыте и вирусостатического действия ТЭТП.

Итак, надо полагать, фармакотерапевтическое действие ТЭТП обусловлено прямым влиянием на нервную клетку, биохимизм и функциональное состояние которой под влиянием ТЭТП изменя-

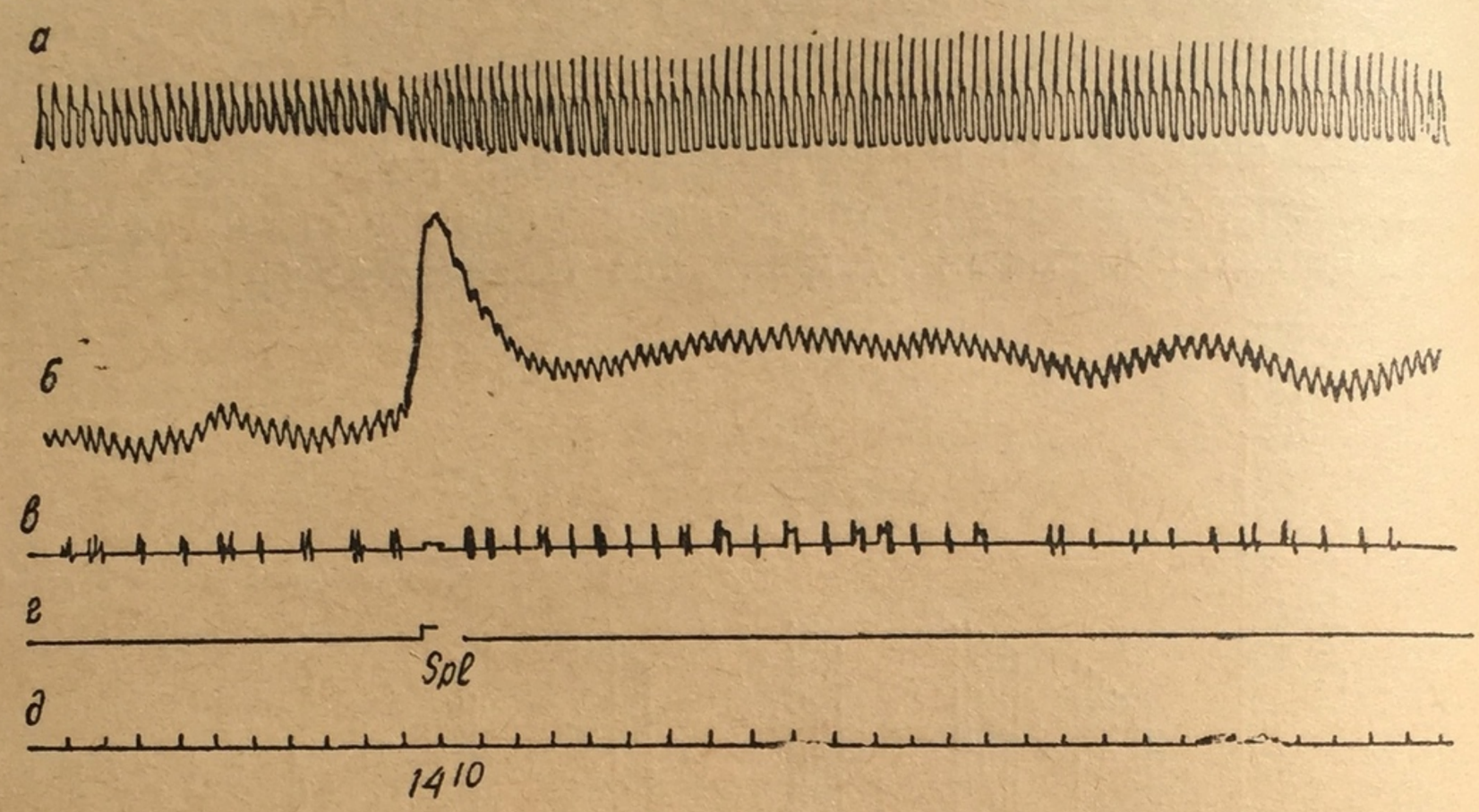


Рис. 9. Реакция кровяного давления при раздражении чревного нерва индукционным током до введения ТЭТП. Расстояние между катушками — 6 см. Длительность раздражения — 5 секунд. Кот, вес 2,8 кг, децеребрирован.

а — дыхание; *б* — кровяное давление; *в* — объем дыхания; *г* — отметка раздражения; *д* — отметка времени (5 секунд).

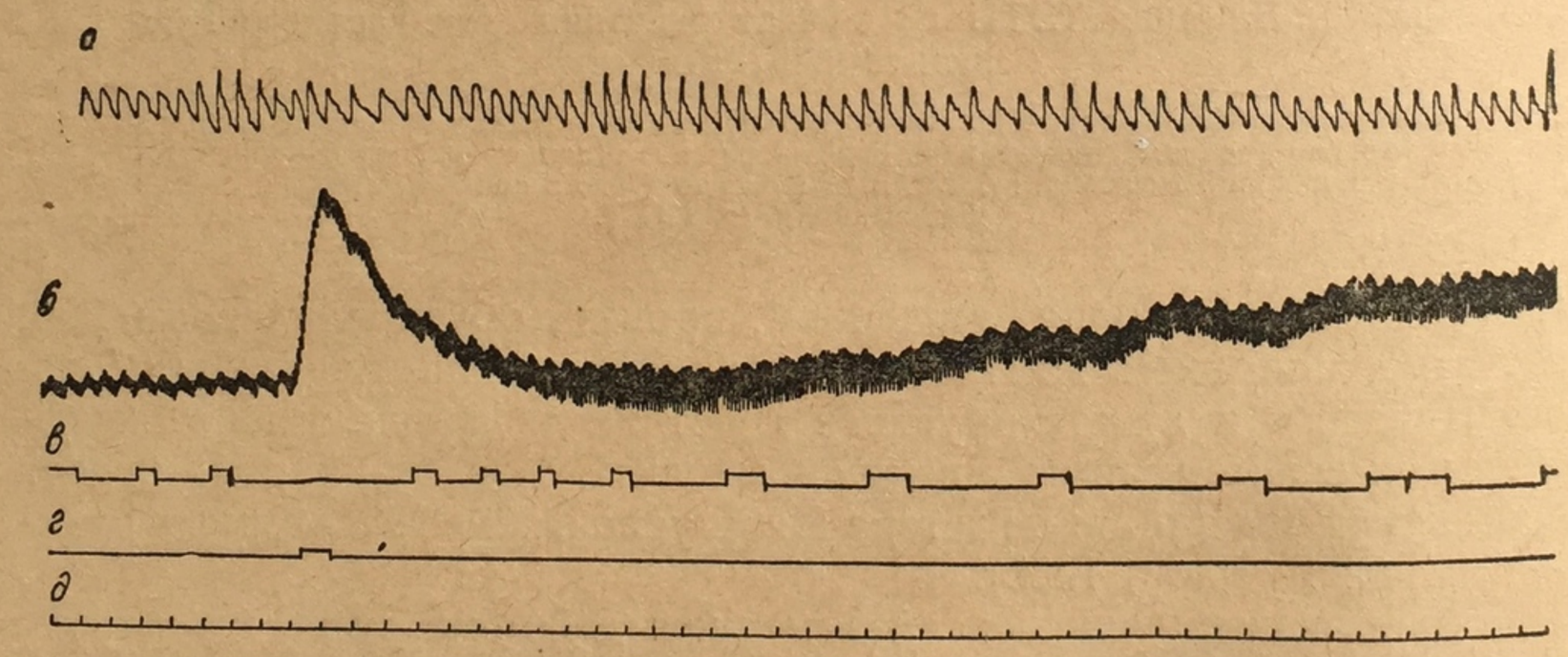


Рис. 10. Реакция кровяного давления через 25 минут после введения ТЭТП внутривенно (0,28 мл раствора 1 : 10 000).

Обозначения те же, что и на рис. 9.

ются. Внедрившийся вирус в такой измененной клетке, видимо, не находит благоприятных условий для развития. Не обладая собственными ферментами в достаточном количестве, вирус не получает пищевых и энергетических веществ и в итоге ослабляется. Создающиеся условия в результате взаимодействия вируса с организмом животного, получившего ТЭТП, во многом напоминают вакцинацию живой ослабленной культурой вируса. Разница лишь в том, что в на-

ших опытах это ослабление происходит в самой нервной клетке. Все это в известной степени подкрепляется отмеченным нами фактом удлинения сроков инкубации всех изучаемых вирусов.

Терапевтический эффект ТЭТП при профилактическом его применении находит объяснение в том, что в организме имеется большой избыток холинэстеразы и ее связывание происходит полнее в этих условиях опыта. Явления отравления, как известно, наступают только тогда, когда в тканях связывание холинэстеразы достигает 80%.

Поливалентность действия ТЭТП при лечении полиомиелита сказывается еще в целом ряде положительных эффектов. Например, повышение реактивности сердечной мышцы, как это было в опытах с применением сердечных гликозидов, обеспечивает работу сердца даже после остановки дыхания (рис. 8). Возбуждение Н-холинореактивных систем мозгового слоя надпочечников обусловливает повышенный выход адреналина в кровь (рис. 9 и 10), что в свою очередь ведет к уменьшению проницаемости сосудов и уменьшению явлений отека мозга (М. М. Ленкевич 1955). Влияние ТЭТП на другие органы и системы требует еще дальнейшего изучения.

Выводы

1. Впервые при изучении органических соединений фосфора получены статистически достоверные данные о фармакотерапевтической активности ТЭТП и препарата № 83 при экспериментальном полиомиелите у белых мышей и при спонтанном энцефаломиелите у морских свинок.

2. Необходимым условием при фармакотерапии полиомиелита является изменение биохимизма и функционального состояния нервных клеток, повреждаемых вирусом. Терапевтическим эффектом обладают вещества, способные оказывать возбуждающее действие на Н-холинореактивные системы нервных клеток.

3. Органические соединения фосфора открывают новый путь фармакотерапевтического воздействия при инфекционных заболеваниях, вызываемых мелкими и мельчайшими вирусами.

4. Из обследованных органических соединений фосфора для испытания в клинике могут быть предложены: а) смесь театраэтилмонотиопирофосфата с дифацилом и эстером-22 (лечебно подкожно); б) комбинация мединала (профилактически) и ТЭТП (лечебно); в) препарат № 83 (профилактически и лечебно) и г) ТЭТП в спинномозговой канал (лечебно). Водные растворы органических соединений фосфора во избежание гидролиза надлежит готовить ex temporе.

5. Синтез новых более активных органических соединений фосфора для лечения полиомиелита должен проводиться с учетом взаимосвязи химического строения и фармакологического действия.

ЛИТЕРАТУРА

Аничков С. В. Фармакология процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Докл. на VIII съезде физиол. биохим. и фармакол. Изд. АН УССР, 1955. — Аничков С. В. Клин. мед., 7, 1951. — Арбузов А. Е. (Arbusow A.) Chem. Zent., 2, 1640, 1906. — Арбузов А. Е. и Арбузов Б. А. J. Prakt. Chem., 238, 103, 1931. — Аносов Н. Н. Врач. дело, 8, 1952. — Асратян Э. А. Труды Ин-та по изучению мозга, 11, 1939. — Алуф М. А. Фармакол. и токсикол., 2, 1955. — Башанская М. Л. Сов. мед., 3, 1954. — Боярский А. Я. Статистические методы в экспериментально-медицинских исследованиях, Медгиз, 1955. — Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз. Избр. произв., ч. II, изд. АН СССР, 1951. — Гаспарян Е. П. Труды Ереванского мед. ин-та, в. 7, 1953. — Донская Л. В. и Канторович Р. А. Нов. мед., в. 38, 1953. — Ильенко В. И. В кн.: Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций, Медгиз, 1955. — Ильюченок Т. Ю. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Кабачник М. И. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Каган Ю. С. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Каплун Э. Г. В кн.: Вопросы физиологии и морфологии нервной системы, 3, М., 1953. — Карасик В. М. Физиол. журн. СССР, 17, 2, 1956. — Коновалов Н. В. Острый эпидемический полиомиэлит, Медгиз, 1956. — Кеворкьян А. А. Сб. научн. работ Витебского мед. ин-та, Минск, 4, 1952. — Крылов С. С. Физиол. журн. СССР, 51, 4, 1955. — Кулькова-Давиденкова Е. Ф. и Виленский Б. С. Невропатол. и психиатр., 1, 1951. — Курашвили В. Е. В кн.: Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций, Медгиз, 1955. — Лазарев Н. В. и Розин М. А. Сов. мед., 4, 1951. — Лазарев Н. В. и Розин М. А. Физиол. журн. СССР, 40, 2, 1954. — Лачагина Ф. В. Сб. научн. трудов Красноярского мед. ин-та, Красноярск, 3, 11, 1953. — Ленкевич М. М. К механизму действия фосфорорганических соединений. Тезисы докл. научн. сессии ин-та, Минск, 1954. — Ленкевич М. М. Здравоохр. Белоруссии, 3, 1955, — Ленкевич М. М. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Мельников Н. Н. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Минович П. А. и Островская К. А. Клин. мед., 4, 1951. — Михельсон М. Я. Действие наркотиков на холинэстеразу, Л., 1948. — Михельсон М. Я. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Иванова Н. Я., Рожкова Е. К., Григорьева Л. М. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Мурадян Р. Т. Сб. научн. работ клиники нервн. болезней. Минздрав Арм. ССР, Ереван, 3, 1950. — Мухин В. М. Невропатол. и психиатр., 54, 1, 1954. — Мягкая И. П. Бюлл. эксп. биол. и мед., 34, 6, 12, 1952. — Несмеянов А. Н. Синтезы органических соединений, Сб. 1, изд. АН СССР, 1950. — Павлов И. П. (1900). Экспериментальная терапия как новый и чрезвычайно плодотворный метод физиологических исследований. Фельдшер и акушерка, 9, 1951. — Павлов И. П. (1909). Общее о центрах больших полушарий. Полн. собр. соч., М.—Л., т. III, кн. 1, 1951. — Плец В. М. Органические соединения фосфора, М., 1940. — Португалов В. В. и Яковлев В. А. Вопр. мед. химии, 5, 1953. — Пятницкий Н. Н. и Глауров Н. Г. Труды Крымского мед. ин-та, 15, Симферополь, 1953. — Реут Н. А. Фармакологические и токсикологические свойства тиофосфорных соединений. Автореф. дисс., Минск, 1956. — Робинзон И. А. Острый эпидемический полиомиэлит, Медгиз, 1956. Робинзон И. А., Бухштаб Е. А. и Благовещенская В. В., Румянцева-Русских М. В., Юсевич Ю. С., Юровецкая А. Л. Острый эпидемический полиомиэлит, Медгиз, 1956. — Розин М. А. В кн.: Воспроизведение заболеваний у жи-

вотных для экспериментально-терапевтических исследований. Медгиз, 1954. — Рудашевский С. Е. и Пригонников И. Е. Клинико-физиологическое исследование и лечение параличей, Л.,1953. — Сеченов И. М. Физиология нервных центров, М., 1952. — Саляев В. Н. Токсикологические и фармакологические свойства пирофоса и фосфакола. Автореф. дисс., Минск, 1956. — Семенов И. В. и Фруентов Н. К. Тезисы докл. совещ. по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ, Тарту, 1956. — Смородинцев А. А. В кн.: Вопросы патогенеза и иммунологии вирусных инфекций, Медгиз, 1955. — Спыну Е. И. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955. — Томилина Т. Н. Фармакология дифенилуксусного эфира диэтиламиноэтанола (спазмолитина, дифацила). Дисс., Л., 1951. — Триумфов А. В. Невропатол. и психиатр., 4, 1952. — Ухтомский А. А. (1928). Усвоение ритма в свете учения о парабиозе. Собр. соч., т. II, изд. ЛГУ 1951. — Успенская Е. П. и Магазаник Л. Г. Докл. на 1-й конф. по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955.— Уфлянд Ю. М. Современные методы электродиагностики при огнестрельных ранениях нервной системы, Медгиз, 1945. — Уфлянд Ю. М. Ученые записки ЛГУ, 176, серия биол. наук, в. 37, 1954.— Уфлянд Ю. М. и Донская Л. В. Врач. дело, 3, 1956. — Франков И. А. Тезисы докл. совещ. по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ, Тарту, 1956. — Хазанов М. А. и Кореневская А. А. Здравоохр. Белоруссии, 2, 1956. — Харкевич Д. А. Фармакол. и токсикол., 3, 1956. — Цомая К. В. Фармакол. и токсикол., 3, 1952. — Черномордик П. М., Вишевник Б. З. и др. Невропатол. и психиатр., 1, 1951. — Членов Л. Г. Острый эпидемический полиомиэлит, Медгиз, 1956. — Шабадаш А. Л. Опыт характеристики биологических свойств и различий нейронов, Медгиз, 1949. — Шадурский К. С. и Шадурская В. С. Здравоохр. Белоруссии, 4, 1955.— Шарапов И.М. Вестн. офталмол., 1, 1952. — Шрайбер Л. Б. Врач. дело, 8, 1954. — Шугаев Б. Б. Тезисы докл. совещ. по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ, Тарту, 1956. — Эйдинова М. П. и Эйдельштейн Э. А. Фармакол. и токсикол., 3, 1951. — Штрюмпель А. и Зейферт К. Частная патология и терапия внутренних болезней, т. III, Болезни нервной системы, Медгиз, 1932. — Шрадер. Успехи химии, 22, 6, 1953. — Adachi Masahiko. Vitamins, 6, 3, 345, 1953. — Aditi. Ibid., 345—349. — Harris. Cannad, Med. Assoc. J., 11, 833, 1921. — Holmstadt B. O. Acta Physiol. Scand., 25, Suppl. 90, 1951. — Howe H. A. В кн.: Вирусные и риккетсиозные инфекции человека. ИЛ. М., 1955, 22—378. — Kaplan A. S. a. Melnick I. L. J. Exp. Med., 91, 1, 91, 1953. — Kay, Surg. Gyn. a. Obst., 33, 49, 1921. — Kosolapoff G. M. Organophosphorus compaunds. New York, 1950. — Mendel B., Myers D. K. a. oth. Brit. J. Pharmacol., 8, 2, 217, 1953. — Michaelis A. Ann. d. chemie, 326, 129, 1903. — Nachmansonn D. a. oth. Arch. Biochem., 14, 197, 1947. — Schrader G. Blos Final Report, 714, 1947. — Schrader G. Die Entwirkung neuer insectizide auf Grundlage organischer Fluor und Phosphor Verbindungen Weinheim 1951, Monographie zu Angew. Chemie, 62. — Watarai, Okowati, Kooka, Mjake, Kinurasa. Vitamins, 6, 3, 350, 1953. — Weston H. a. R. Hull. Pharmacological Reviews 8, 2, 1099, 1956. — Windscheid. Pathologie und Therapie der Erkrankungen des peripherischen Nervensystem, Leipzig, 1889.— Wischizawa I. a. Okono K. Arch. Pediatr., 70, 3, 71, 1953. — Wirth W. Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol., 207, 547, 1949. — Zimmerman. Kentucky Med. J., 19, 160, 1926.

ВЛИЯНИЕ ДИФЕНИНА НА ПРОЯВЛЕНИЕ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ РЕФЛЕКСОВ

Т. Н. Мильштейн

Отдел фармакологии (зав. — действ. член АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

Дифенин (дилантин) химически представляет дифенил-гидантоин, обладает, как известно, противосудорожными свойствами и с успехом применяется при эпилепсии.

По химическому строению дифенин напоминает структуру барбитуратов (гексенал, люминал), но в отличие от них не обладает снотворным действием. Самые большие, даже субтоксические дозы его не вызывают удлинения скрытого периода флексорного рефлекса задней конечности кролика при раздражении кожи стопы, тогда как даже небольшие дозы барбитуратов заметно удлиняют время реакции при раздражении двигательной зоны коры головного мозга. Следовательно, в отличие от барбитуратов он не нарушает передачу импульсов через спинной мозг и влияет на передачу импульсов на путях от клеток коры головного мозга к спинномозговым нейронам, т. е. действует через центральную нервную систему.

Дифенин, подобно барбитуратам, угнетает каломельную гиперсекрецию, а по опытам И. С. Заводской (1951) даже в малых дозах задерживает диурез, вызванный водной нагрузкой. Следовательно, дифенин оказывает влияние на рефлекторную регуляцию вегетативных процессов, какими являются кишечная секреция и диурез. Автор пишет: «Как угнетение каломельной гиперсекреции, так и задержка диуреза объясняется центральным влиянием дифенина и именно понижением возбудимости центров ствола мозга, так как реакции восстанавливаются или предупреждаются коразолом, имеющим, как известно, центральное возбуждающее действие на стволовые центры».

По И. С. Заводской, дифенин обладает блокирующим действием на ганглионарные и некоторые другие периферические синапсы. Он блокирует Н-холинореактивные системы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Особенно чувствительны к нему парасимпатические ганглии. Атропиноподобным действием в области постганглионарных окончаний вагуса дифенин не обладает.

Тот факт, что дифенин не только нарушает проведение импульсов от пирамидных клеток двигательной зоны коры головного мозга к спинномозговым нейронам, но и угнетает каломельную гиперсекрецию и водный диурез, позволяет высказать предположение, что дифенин обладает способностью нарушать проводимость и других рефлекторных путей головного мозга, а следовательно, и оказывать влияние на рефлекторную регуляцию других, как соматических, так и вегетативных, процессов.

Исходя из этого, казалось целесообразным испытать влияние дифенина на проявление вестибулярных рефлексов, как соматических, так и вегетативных, в ответ на адекватные раздражители.

Тесты для исследования действия новых синтезированных фармакологических средств на центральную нервную систему еще нельзя считать окончательно выработанными, и поэтому исследование вестибулярных рефлексов, т. е. действие на эффекторные невроны либо на связывающие отделы дуги вестибулярного рефлекса, может представлять большой интерес не только для клиницистов, но и для фармакологов, так как, возможно, выявится полезность их не только при блокирования вестибулярных импульсов, но и при решении вопроса о локализации действия.

Тестами в наших экспериментах фигурировали рефлексы положения, соматические и вегетативные реакции на прямолинейные и угловые ускорения у здоровых животных до и после воздействия на них дифенином. В клинике действие дифенина изучалось на больных с синдромом Меньера и на укачиваемых животных. Опыты проводились на здоровых кроликах (весом не менее 2 кг) и собаках (от 6 до 27 кг).

Вращательные реакции изучались на кресле Барани, применяемом для этих же целей и в клинике, а реакции на прямолинейное ускорение — на подъемной площадке. Вращение производилось со скоростью 1 оборота в 2 секунды, а подъем и спуск на 1 м на площадке со скоростью 1½ секунды в течение 50—60 минут и более. Степень выраженности вестибулярных рефлексов у каждого подопытного животного многократно (5—10 раз) проверялась до опыта в течение нескольких дней. Проверяли следующие рефлексы:

I. Рефлексы статические («рефлексы положения»): 1) рефлексы положения «с туловища на голову» и «с туловища на туловище»; 2) тонические лабиринтные рефлексы на мускулатуру шеи, туловища и конечностей и 3) реакции отклонения и противовращения глаз.

II. Рефлексы статокинетические («рефлексы движения»): 1) вращательный и поствращательный нистагм головы и глаз; 2) реакции отклонения или противовращения головы и туловища (в начале вращения, во время вращения и после остановки); 3) рефлексы на разгибатели конечностей и шеи и 4) «готовность к прыжку».

III. Вегетативные рефлексы: 1) реакции артериального давления и 2) секреторные реакции (слюно- и слизеотделение).

При исследовании здоровых животных обнаружены некоторые особенности проявления вестибулярных реакций, закономерно

повторяющиеся. Так как не все эти особенности являются общеизвестными, во всяком случае, указаний на них в доступной нам литературе не встретилось, то мы позволим себе на них остановиться.

Оказалось, что при 10-кратном вращении на кресле проявление вращательных и послевращательных реакций у кролика, фиксированного в станке, и у сидящего свободно на кресле различно. Если кролик не укреплен в станке при вращении на кресле, то во время вращения у многих из них (24 из 40) отмечается нистагм головы, а про нистагм глаз сказать затруднительно, так как трудно проследить его. Послевращательный нистагм глаз у нефиксированных кроликов отмечать не удается, а послевращательный нистагм головы у них наблюдается редко (у 4 из 40). У всех кроликов (40) отмечалась противовращательная реакция головы и туловища — противоотклонение головы и туловища как в начале, так и в конце вращения, а установка лапок только у некоторых (14 из 40). Общая двигательная реакция при повторных исследованиях вращением как бы усиливается. Противодвижение на кресле появилось у 9 кроликов после 6—7 исследований, а у 7 — после 10 исследований; у остальных 24 противодвижение не отмечалось вовсе. Если кролик фиксирован в станке, то послевращательный закономерно направленный нистагм глаз отмечается всегда (что общеизвестно). При повторных 10-кратных вращениях с интервалами в 3—4 минуты у кроликов, фиксированных в станке, продолжительность послевращательного нистагма падает.[1] Например, 10 секунд — после первой пробы, 10—8 секунд — после второй, 8 секунд — после третьей, 7—6 секунд — после четвертой, 6—5 секунд — после пятой и 4—3 секунды — после десятой пробы. Дальнейшие пробы (до 20) обнаруживали, что продолжительность послевращательного нистагма 4—3 секунды. Такое укорочение длительности послевращательного нистагма после повторных вращательных проб мы предлагаем называть «тренировочным» укорочением послевращательного нистагма. Если у кроликов при вращении голова фиксирована не строго в срединном положении, то продолжительность послевращательного нистагма при право- и левовращении неодинакова.

Оказалось, что для исследования вращательных реакций у собак их необходимо длительно приучать к креслу, и все же без станка произвести исследование удается с трудом. У всех собак (14) отмечался нистагм глаз как в начале, так и во время вращения и особенно после вращения, если в это время морда собаки фиксировалась руками исследователя. Судить о падении у собак продолжительности нистагма при повторных вращательных реакциях мы не могли, так как собак не удается подвергнуть повторно вращательным исследованиям с интервалами в несколько минут (они соскакивают с кресла). Также невозможно у нефиксированных собак проследить наличие и закономерность реакций противовращения головы и туловища, так как двигательное беспокойство их на кресле очень ве-

---

[1] Указание на это имеется и в работе В. Ф. Ундрица, 1928.

лико и реакции на окружающее и на экспериментатора препятствуют этому.

Для исследования артериального давления у кроликов и собак у них предварительно выводили сонную артерию под кожу, и на эти сосуды накладывали манжетки специальной конструкции, которые соединяли со сфигмоманометром. Оказалось, что артериальное давление как в начале вращения, так и в конце его у одних кроликов падает, а у других повышается, например: 120/100 мм Hg — до вращения, 130/110 — после вращения; 110/90 — до вращения, 100/80 мм Hg — после вращения. У каждого кролика при повторных исследованиях обнаруживался всегда один и тот же характер реакции артериального давления на вращение: подъем либо падение. Дыхание у кроликов под влиянием раздражения вестибулярного органа либо мало изменяется, либо задерживается в фазе вдоха и затем учащается.

У собак (3) кровяное давление после вращательного раздражения падало, например, с 240/220 до 220/200 мм Hg, с 230/210 до 210/200 мм Hg и с 220/220 до 180/160 мм Hg. Эти опыты повторялись неоднократно, и результаты были всегда однородными, количественно различно выраженными. Дыхание у собак обычно резко учащалось, как только их приводили в лабораторию. Если же удавалось поставить в станок и добиться выравнивания дыхания, то усаживание в кресло снова вызывало учащение дыхания, которое таким и оставалось как во время вращения, так и после остановки. Восстановить же спокойное дыхание у собак в кресле не удавалось.

Наиболее рельефными и легко таксируемыми в эксперименте оказались слюноотделительная реакция и реакция артериального давления на вестибулярное раздражение.

Вестибуло-вегетативные рефлексы проявлялись значительно резче при действии прямолинейных, чем угловых, ускорений при «укачивании животных» на площадке. Поэтому о выраженности вегетативных рефлексов у здоровых кроликов и собак мы скажем в дальнейшем, когда будет разговор об укачивании.

У всех отобранных в опыт кроликов все рефлексы положения сохранены и отчетливо выражены. Так, оставленный в покое кролик сидит с подогнутыми лапками, голова в положении нормальной дорсальной флексии («голову держит»). Уложенный на любой бок кролик тотчас же принимает срединное положение, вернее его даже не удается положить на бок, так как во время укладывания туловища голова уже принимает «срединное положение», кролик как бы сопротивляется укладыванию. При положении кролика «на весу» («голова книзу») туловище его вытягивается по прямой вертикально («голову держит»), передние лапы вытянуты. Реакции вертикального отклонения и колесовидного противовращения глаз у всех опытных кроликов выражены отчетливо.

При действии прямолинейных ускорений у кролика отчетливо выражены рефлексы разгибателей. «Готовность к прыжку» у большинства кроликов явно выражена. Отчетливо выражены у них и

вращательные реакции в виде закономерно направленного отклонения головы и туловища у нефиксированного кролика и поствращательного нистагма глаз у фиксированного в станке кролика. Продолжительность постнистагма у подопытных кроликов составляет от 6 до 12 секунд. У нескольких кроликов отмечен вращательный нистагм головы.

Артериальное давление у нескольких из этих кроликов после вращательной пробы падало, а у других — подымалось, однако реакция артериального давления на вестибулярное раздражение всегда имела место.

В нашем распоряжении были различные собаки: большие и маленькие, буйные и спокойные, темпераментные и меланхоличные. У всех этих собак (14) послевращательный нистагм был ясно выражен и закономерно направлен. Средняя продолжительность его была равна 8—10—12 секунд. Артериальное давление у отобранных в опыт собак после вращательной пробы обычно падало.

При качании на площадке, когда собаки подвергались действию прямолинейных вертикальных ускорений, у большинства отчетливо выступали вегетативные рефлексы и мало были заметны соматические рефлексы.

Исследование вестибулярных рефлексов после введения дифенина

После внутривенного введения кроликам (5) дифенина в дозе 10 мг/кг (малая доза) рефлексы положения все сохранены и так же отчетливо выражены, как и до введения дифенина.

Реакции на вращение такие же, как и до введения дифенина. Ни разу не удалось отметить у кроликов вращательный или послевращательный нистагм головы.

После внутривенного введения кроликам (5) дифенина в дозе 20 мг/кг послевращательные реакции были выражены слабее, чем до введения дифенина.

Во время вращения свободного кролика на кресле после введения дифенина ни одного раза не отмечено появление вращательного и послевращательного нистагма головы. Наоборот, вращательный нистагм головы, отчетливо наблюдавшийся до введения дифенина у 3 из 5 опытных кроликов, после введения дифенина не отмечался ни у одного из них.

У фиксированного кролика продолжительность послевращательного нистагма глаз после введения дифенина, как правило, была короче и уже во всяком случае ни разу не была длительнее, чем до введения дифенина (табл. 1).

После введения кроликам дифенина в дозе 20 мг/кг все рефлексы положения сохранены и хорошо выражены.

Кровяное давление исследовалось только у 2 кроликов, имевших выведенную под кожу сонную артерию. Оказалось, что как до введения дифенина, так и после него кролики эти реагировали на вращение одинаково — небольшим падением либо подъемом арте-

Таблица 1

Влияние дифенина на послевращательный нистагм кролика

№ кролика	Продолжительность послевращательного нистагма в секундах	
	до введения дифенина	после введения 20 мг/кг дифенина
1	8	7
2	10	6
3	12	8
4	9	6
5	7	5 (30 мг/кг)
6	12	7
7	10	6
8	8	4

риального давления. Так, у 1 кролика артериальное давление после введения дифенина равнялось 120/100 мм Hg до вращения и 130/110 мм Hg после вращения, а у второго — 110/90 мм Hg до вращения и 100/80 мм Hg после вращения.

У этих же кроликов было заметно некоторое изменение реакции дыхания на вращение после дифенина. Если до дифенина под влиянием раздражения вестибулярного анализатора вращением наступало явное учащение дыхания, то после введения дифенина учащение дыхания в ответ на вращение было уже не столь убедительным.

После введения кроликам (4) дифенина в дозе 30 мг/кг (большая доза) рефлексы положения у них сохранены. «Готовность к прыжку» у 2 кроликов из 4 исследованных отсутствует, тогда как до введения дифенина она отмечалась у всех.

Вращательный нистагм головы после дифенина не отмечался ни у одного кролика. Также и послевращательных реакций отклонения головы и туловища и тем более нистагма головы у свободно сидящих на кресле кроликов не отмечено. У фиксированного кролика послевращательный нистагм глаз был значительно менее продолжителен после дифенина. Например, до дифенина послевращательный нистагм длился 12, 10, 7 и 8 секунд, а после дифенина у этих же кроликов соответственно 7, 6, 5 и 4 секунды.

При исследовании артериального давления оказалось, что если до введения дифенина эти кролики реагировали на вращение незначительным падением либо подъемом давления, то после дачи дифенина этих реакций на вращение отметить не удалось. Едва заметным становилось после дифенина в дозе 30 мг/кг и учащение дыхания у кроликов в начале вращения.

Полученные ориентировочные данные позволили считать, что под влиянием дифенина выраженность вестибулярных реакций у кроликов падает.

Данные экспериментов на кроликах побудили нас к исследованию влияния дифенина на степень выраженности вестибулярных рефлексов и у собак.

Исследовали вращательные реакции у 3 собак (Альма, Джек и Красуля) как до, так и после внутривенного введения дифенина в дозе 15 мг/кг. Оказалось, что после введения дифенина у собак двигательное беспокойство на кресле было меньше выражено, чем до введения дифенина, и поэтому после дифенина легче удавалось проводить вращательные пробы, чем до дифенина (собаки спокойнее сидели на кресле). Продолжительность послевращательного нистагма у собак укорачивалась по сравнению с послевращательным нистагмом до дифенина. Так, до дифенина постнистагм длился 9 секунд у 1 собаки, 12 — у 2-й и 10 секунд — у 3-й, а после дифенина — соответственно 6, 7 и 7 секунд. [1]

Нас интересовало подавление вестибуло-вегетативных рефлексов, так как они являются ведущими симптомами при «морской болезни» и в клинике различных «лабиринтопатий». Предыдущие наблюдения давали некоторые основания считать, что дифенин может явиться средством, действующим в желательном для нас направлении.

Для проверки действия дифенина необходимо было получить у животных сначала симптомокомплекс выраженных вестибуло-вегетативных рефлексов и обеспечить объективную регистрацию хотя бы некоторых из них.

Как мы уже указывали, вегетативные реакции наиболее рельефно выражены при действии прямолинейных, вертикально направленных ускорений. И «морская болезнь» обусловлена главным образом действием вертикально направленных прогрессивных ускорений, возникающих на корабле во время «качки» (В. И. Воячек, 1927, 1946; Квикс, 1922; Шьёберг, 1929, 1931). Вот почему для изучения действия дифенина на выраженность вестибуло-вегетативных рефлексов мы укачивали животных на сконструированной нами для этой цели площадке, работавшей на моторе и подымавшейся и опускавшейся со скоростью 1 м в 1½ секунды. При перемене направления движения площадки «вверх» и «вниз» неизменно получается действие прямолинейных ускорений (рис. 1).

Исследование влияния дифенина на выраженность вегетативных рефлексов у укачиваемых животных было особенно заманчиво, так как приближало нас к экспериментальной терапии, в частности к решению вопроса о возможности использования дифенина для предотвращения состояний укачивания и лечения функциональных расстройств вестибулярного анализатора, известных под неправильным названием «болезнь, или синдром, Меньера».

При качании на площадке все кролики (9) заметно реагировали на качание двигательным беспокойством, рефлексами на разгибатели конечностей и мускулатуру шеи. Когда площадка «на верху», то

[1] Таких низких цифр продолжительности постнистагма мы при ориентировочных опытах не получали ни у одной собаки.

дорсальная флексия головы усиливается и передние лапы вытягиваются, напрягаются.

Дыхание у всех кроликов заметно учащалось, начиная со 2-й минуты качания, и оставалось учащенным все время качания.

Часть кроликов (5 из 9) через 7, 9, 12 минут укачивания начинала усиленно («по кошачьи») отмывать мордочку лапой (усиленная саливация). У 2 кроликов отмечался влажный блеск у носа, но свободно капающей из носа слизи у них заметно не было.

Реакция на укачивание определялась в течение 15—20 минут, затем кролик как бы ослабевал и опускался в обычной позе на средину площадки, где и сидел неподвижно в течение любого времени (до 1 часа качания) и только слегка наклонял голову вперед «к низу», как бы упирая ее в площадку. Проследить за реакциями отклонения головы здесь не удавалось.

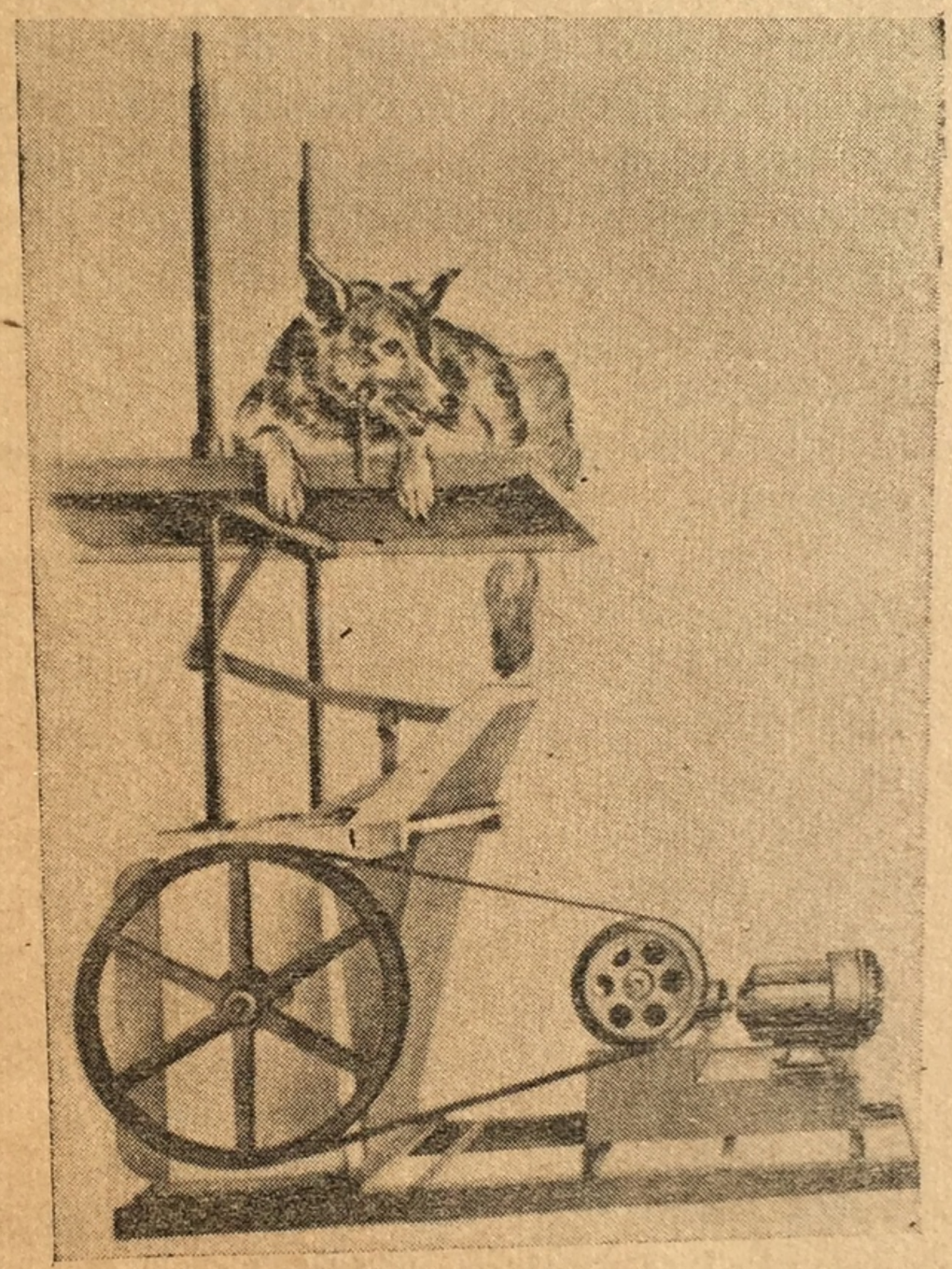


Рис. 1. Подъемная площадка с мотором для укачивания животных.

Мы попытались получить модели «состояния укачивания» и на собаках. Для этого сначала ориентировочно укачивали на площадке всех собак, имевшихся в лаборатории. Среди них было 14 взрослых и 3 щенка в возрасте 3 месяцев 20 дней.

Вестибулярные реакции, как известно, крайне лабильны. Степень выраженности вестибулярных реакций зависит от функционального состояния организма как целого, от разнообразных влияний нервной системы, которые она оказывает на вестибуло-рефлекторную дугу в целом или на отдельные ее звенья. Вот почему опыты с укачиванием всегда проводились при аналогичных физиологических состояниях животных, т. е. все собаки укачивались до еды, в одно и то же время дня, после прогулки. Приводились собаки на площадку одним и тем же экспериментатором, к которому они привыкали в течение нескольких дней на прогулках. Обстановка опыта всегда была одинаковой.

Собаки укреплялись свободно на резиновых вожжах, позволявших любое движение на площадке: собака могла лежать, стоять, сидеть и даже спрыгнуть с площадки (тогда повисала на вожжах).

В первых опытах укачивали собак долго (около 2 часов), но, как оказалось, симптомы укачивания развиваются на 7—10-й минуте качания и достигают максимума через 15—20 минут. После 40—50 минут симптомы укачивания как бы ослабевают, поэтому в дальнейшем собак укачивали не более 1 часа.

Оказалось, что взрослые собаки неодинаково реагируют на укачивание.

Одни собаки (9) реагировали на качание резким возбуждением, другие же (5) после очень кратковременной (1½—1 минуты) и незначительной двигательной реакции «беспокойства» на включение мотора и площадки становились вялыми, апатичными, ложились, клали голову на лапы и как бы дремали. Они не реагировали на окружающее, не отзывались на кличку. В течение 30—45 минут укачивания собаки обычно не меняли даже позы, лежали, как «беспокойные», тесно прижавшись туловищем, а порой и мордой к площадке. Животные казались очень ослабевшими и безучастными. У 4 из 5 появилась зевота. Некоторые тихо скулили, как бы стонали.

У всех собак как только включалась площадка дыхание заметно учащалось. У собак первой группы это учащение дыхания длилось очень долго, чаще всего весь период качания, у собак второй группы дыхание учащалось в начале укачивания и скоро успокаивалось, приближаясь к норме.

Все собаки из первой группы и 3 из второй начинали очень скоро (через 1—2 минуты) облизываться, а через 3—4 минуты к облизыванию присоединялось и непрерывное глотание слюны. У всех собак первой группы слюноотделение усиливалось настолько, что они уже на 1—2-й минуте качания начинали облизываться, у некоторых из них (5 собак) слюна свободно капала через 7—8 минут после начала качания или даже струйкой стекала на площадку. Кроме того, были отмечены падающие или только «свисавшие» из носа капли прозрачной слизи.

Свободное стекание слюны и капель слизи из носа отмечалось обычно на 7—10-й минуте укачивания. Слюноотделение достигало максимума к 10—15-й минуте укачивания, продолжалось обычно от 40 до 60 минут, а затем уменьшалось, хотя укачивание продолжалось еще некоторое время; собаки при этом все время продолжали облизываться и глотать слюну. У отдельных собак обильное слюноотделение продолжалось и после укачивания в течение 10—15 минут.

У собак второй группы также имело место увеличение слизе- и слюноотделения, но не в такой степени, как у собак первой группы, так как ни у одной из них свободного стекания слюны не было, а отмечены только «влажный блеск» или свисающая, но не падающая капля слизи у носа и частые облизывания и глотания.

У 3 собак были наложены желудочные фистулы. Их брали в опыт после того, как они простаивали 3½ часа в станке, где у них собирали желудочный секрет. Все собаки всегда укачивались натощак.

Оказалось, что ко времени максимальной выраженности слюноотделения (на 10—15 минуте укачивания) начиналось свободное выделение по каплям и желудочного сока, которое отмечалось в течение 10 минут у 2 из них. Наблюдения нельзя было продолжать, так как собаки укладывались на площадку, к которой плотно прижимались туловищем. Третья собака сразу лишила нас возможности наблюдать за ней по этой же причине. У этих собак нельзя было собрать желудочный сок, так как они разбивали пробирки, во время возбуждения, а фиксация собак в станке была нежелательна, так как создавала бы резко отличные условия опыта.

У 3 собак на шее под кожу были выведены сонные артерии. Измерение кровяного давления до и после укачивания обнаружило, что после укачивания в течение 40—50 минут кровяное давление у них заметно падало, особенно нижнее (табл. 2).

Таблица 2

Изменение кровяного давления у собак под влиянием укачивания

Собаки	Кровяное давление	
	до укачивания	после укачивания
Красуля	160/140	160/110
Пушка	175/160	160/120
Жучка	170/150	150/110

Ни у одной из 14 собак рвоты при укачивании не было, хотя качали некоторых в течение 2 часов (возможно потому, что собаки укачивались натощак).

Все симптомы укачивания были заметно резче выражены у больших собак (весом от 20 до 30 кг), чем у маленьких (10—12 кг), а также сильнее у самцов, чем у самок. У некоторых из самцов на 6—7-й минуте качания закономерно появлялось состояние полового возбуждения,[1] длившееся 15—25 минут, а затем спадавшее, хотя остальные симптомы укачивания еще проявлялись.

Совершенно иначе реагировали на качание щенки (3). Отмечалась резкая двигательная реакция только на пуск площадки, когда щенки пытались спрыгнуть, висли в воздухе на постромках, но после водворения их вновь на площадку и успокаивания поглаживанием на движущейся площадке они вели себя так же, как и на полу, — двигались, размахивали хвостом, лаяли, живо реагировали на любой звук в комнате или обращение экспериментатора. Несмотря на продолжительное укачивание (40—60 минут) не изменялось ни их буйное поведение, ни весьма активные реакции на окружающее. Ни учащения дыхания, ни повышенного слюноотделения у них не

[1] Самок, да и вообще других собак в комнате во время качания не было.

отмечалось ни разу. По-видимому, щенки к этому раздражителю нечувствительны.

Повторные опыты обнаружили, что если промежуток между опытами с укачиванием собак исчисляется неделями, то все симптомы укачивания закономерно повторяются; если же укачивание на одной и той же собаке проводить несколько дней подряд, то реакции на укачивание ослабевают. Однако многократные повторные укачивания (7—10 дней подряд) не снимают окончательно симптомов укачивания. Например, у собаки Альмы в 1-й день обильное слюноотделение отмечалось уже на 7-й минуте качания, на 2-й день — на 10-й минуте, на 3-й день — на 17-й минуте и т. д. Слюнотечение отмечено и на 7-й день, правда, лишь на 28-й минуте качания. По-видимому, эти рефлекторные проявления на укачивание являются стойкими. При повторном частом укачивании у собак вырабатывается условный рефлекс на качалку и даже на комнату: как только собаку усаживают на площадку или даже только приводят в это помещение, дыхание у нее учащается и она начинает облизываться.

Итак, можно сказать, что после качания собак в течение 15—60 минут на сконструированной нами площадке удавалось вызывать у них ряд симптомов, позволяющих говорить о «состоянии укачивания». К таким симптомам относятся: 1) резко выраженные реактивные состояния на укачивание, возбужденное и апатичное (корковые реакции); 2) учащенное дыхание; 3) усиленное слюноотделение; 4) повышение секреции желудочного сока; 5) падение кровяного давления и 6) состояние полового возбуждения у самцов.

Полученные на собаках рельефные модели вестибуло-вегетативных расстройств обеспечили возможность испытания влияния дифенина на проявление симптомов укачивания. Мы попробовали укачивать животных, которым предварительно вводили внутривенно дифенин.

Кроликам (5) внутривенно вводили дифенин в дозе 20 мг/кг, после чего помещали каждого кролика отдельно на площадку и подвергали качанию в течение 1 и даже 1½ часов. Ни у одного из укачиваемых кроликов не удалось отметить четко выраженных рефлексов на прямолинейные ускорения со стороны разгибателей конечностей или на мускулатуру шеи, как это имело место у всех кроликов до введения дифенина. Ни у одного из кроликов не отмечалось повышения слюноотделения, «обмывания мордочки» и влажного блеска у носа, как это имело место до введения дифенина у 5 кроликов из 9 укачиваемых. Небольшое двигательное беспокойство имело место у кроликов и после дифенина, но лишь в первую минуту пуска площадки, затем кролики во все время качания сидели спокойно в обычной для них позе.

На основании этих наблюдений и сравнения их с симптомами укачивания у кроликов, не получавших дифенин, можно говорить, что дифенин снижал реакции кроликов на вестибулярные раздражения при укачивании.

В опыт были взяты и собаки, которых испытывали на укачивание и прежде, но не раньше, чем через месяц после последнего укачивания. Предварительно внутривенно вводили им дифенин в дозе 15 мг/кг. Условия укачивания были те же, что и до введения дифенина. Собаки с павловскими желудочками укачивались после 3-часового стояния в станке, где у них собирался желудочный сок. Собаки помещались на площадку «качалки» после 10—15-минутной прогулки.

После внутривенного введения дифенина (15 мг/кг) поведение собак не изменялось. Они так же охотно отправлялись на прогулку, реагировали на «хозяина» и на все внешние раздражители. Укрепляли их на площадке теми же резиновыми вожжами, свободно допускавшими любые движения собак. На включение площадки все собаки реагировали кратковременным, порой достаточно резким двигательным возбуждением, но сразу же успокаивались. Обычно через 1 минуту качания они укладывались или усаживались на площадке, подняв голову и живо реагируя на окружающее в течение всего времени качания (1 или даже 2 часа). Они следили глазами за движениями экспериментатора по комнате, поворачивали морду на любой звук в комнате и даже ловили мух. В ответ на кличку и ласковое обращение подымались и помахивали хвостом.

Дыхание у 5 собак из 7 опытных несколько учащалось, но только в начале укачивания. Ни у одной собаки учащение дыхания не достигало такой степени, как при укачивании без дифенина, а главное, к 8, 10 или 12-й минуте укачивания дыхание уже успокаивалось, тогда как без дифенина учащенное дыхание у собак I группы отмечалось во все время качания. Ни у одной из 7 собак не было отмечено усиленного слюноотделения: слюна не только не стекала струйкой изо рта во время укачивания, как это отмечено у этих же собак в опытах без дифенина, но и не капала, и ни у рта, ни у носа не отмечалось «влажного блеска». Не было отмечено и усиления желудочной секреции. Так, у 2 собак с павловской фистулой, у которых при укачивании без дифенина отмечалось выделение желудочного сока, желудочный сок не выделялся, хотя собаки укачивались около 1 часа.

У собак, у которых после укачивания до введения дифенина артериальное давление, особенно нижнее, значительно падало, после внутривенного введения дифенина и укачивания мало отличалось от давления до укачивания (табл. 3).

Наконец, самцы, которые обнаруживали резко выраженное половое возбуждение при укачивании, после введения дифенина сидели совершенно спокойно и признаков возбуждения не проявляли.

При повторении опыта с укачиванием этих же собак через 24 и особенно через 48 часов после введения дифенина симптомы укачивания выражались ясно и по выраженности не уступали симптомам до дифенина.

Таблица

Влияние дифенина на устойчивость кровяного давления у собак при укачивании их

Собаки	Кровяное давление			
	в норме		после введения внутривенно дифенина (15 мг/кг)	
	до качания	после качания	до качания	после качания
Красуля	180/140	160/110	180/140	175/135
Пушка	175/160	160/120	170/140	170/140
Жучка	175/150	150/110	170/140	170/135

Итак, на основании этих опытов мы еще увереннее можем говорить, что симптомы укачивания (усиление слюноотделения и желудочной секреции, падение артериального давления) после дифенина заметно ослабевают или даже не появляются вовсе.

По данным опытов с вращением и с укачиванием животных можно убежденно сказать, что дифенин при внутривенном введении предотвращает или только снижает выраженность вестибулярных рефлексов.

Наиболее эффективным тестом состояния укачивания у собак оказалось слюноотделение. В целях наиболее объективного суждения о секреторной деятельности слюнных желез у укачиваемых собак и о влиянии на нее введения дифенина мы одной из собак наложили хроническую фистулу на правую околоушную железу. Через месяц после наложения фистулы, когда собака была уже совершенно здорова, ее подвергали укачиванию, а выделяющуюся из околоушной железы слюну собирали в пробирку, подвешенную на крючках воронки, укрепленной менделеевской замазкой против отверстия фистулы слюнного протока. Оказалось, что когда под влиянием укачивания у собаки появляется усиленная саливация, то и в пробирке собирается некоторое количество слюны. Собирать слюну в течение всего периода качания собаки нам не удавалось, так как беспокойная собака легко разбивала пробирку о площадку либо проливала ее содержимое (пробирки брались короткие, так как собаки нередко укладывали морду на лапы). Результаты опытов представлены в табл. 4.

Укачивания проводились с интервалами в 7—8 дней. Затем этой же собаке через 27 дней после последнего укачивания ввели внутривенно 15 мг/кг дифенина, подвесили пробирку к фистуле околоушной железы и снова подвергли собаку укачиванию. Качали собаку в течение 1—1½ часов, опыт повторили 3 раза с интервалами, как и прежде, в 7—8 дней и ни разу не отметили слюноотделения. Этот проверочный опыт еще больше подкрепил наши выводы на основании многочисленных экспериментов на собаках без слюнных фистул, что под влиянием дифенина симптомокомплекс рефлексов на ука-

Таблица 4

Изменение слюноотделения у собак под влиянием укачивания

Время качания (в минутах)	Количество слюны (в мл)	
	до введения дифенина	после введения дифенина
20	0,8	0
14	0,6	0
16	0,5	0
15	0,6	0

чивание и, в частности, усиленная саливация не проявляются вовсе.

Эти данные мы использовали не только в клинике, но и при решении вопроса о механизме действия дифенина в подавлении симптомокомплекса вегетативных рефлексов, появляющихся у собак при укачивании.

Центром рефлекса слюнотделения, т. е. участком центральной нервной системы, где происходит передача возбуждения с афферентного нейрона рефлекторной дуги на эфферентный, является продолговатый мозг. Его участие необходимо при всяком рефлексе слюноотделения. В нем происходит переключение импульсов с афферентных нейронов на эфферентные нервы слюнных желез.

Околоушная железа получает нервные проводники из ядер IX пары черепномозговых нервов. Эти ветви идут через барабанную полость в составе якобсонова нерва, вступают затем в ganglion oticum, выходя из которого тоненькими веточками, подходят к околоушной железе под названием аурикулотемпорального нерва. Центробежные нервы слюнных желез оканчиваются в клетках нервных узлов в ткани железы. От этих узлов уже выходят постганглионарные волокна к железистым клеткам.

Кроме этих парасимпатических волокон, слюнные железы иннервируются и симпатическими волокнами. Симпатические волокна происходят из клеток боковых рогов грудного отдела спинного мозга и выходят из него по соединительным ветвям (r. communicantes) к пограничному симпатическому стволу, продолжающемуся в виде шейного симпатического нерва и узлов — нижнего, среднего и верхнего. От верхнего шейного узла отходят постганглионарные волокна, подходящие по сосудам ко всем трем большим слюнным железам (рис. 2).

Возбуждение деятельности слюнных желез наступает обычно рефлекторно, но возможно и гуморальное возбуждение секреции при введении в кровь химических веществ — пилокарпина, карбохолина и др., уподобленных медиатору нервного возбуждения при передаче импульсов к М-холинореактивным системам железистых клеток (к этим веществам Н-холинореактивные системы в ганглионарных клетках нечувствительны).

Итак, перед нами стоял вопрос о месте «фармакологической перерезки» посредством дифенина дуги слюнного рефлекса при раздражении вестибулярного анализатора.

Естественно, что прежде всего было необходимо выяснить, не прекращается ли слюноотделение во время укачивания потому, что дифенин является средством, подобно атропину, блокирующим М-холинореактивные системы на периферии эффекторного нейрона рефлекторной дуги, т. е. действует непосредственно на железистые клетки слюнной железы. Для этого 2 кроликам весом 2 и 2,2 кг ввели внутривенно 0,2 мл 0,1% раствора карбохолина. У обоих кроликов тотчас же появилось усиленное выделение слюны, длившееся 5½ минут. После этого на протяжении еще 2 минут кролики облизывались и чихали. Этим же кроликам и 2 другим, весом 2,1 и 2,2 кг, на следующий день ввели внутривенно по 40 мг дифенина, а затем по 0,2 мл того же раствора карбохолина. У всех 4 кроликов отмечалась такая же усиленная саливация, как и до введения дифенина. Слюноотделение прекратилось через 6 минут, и кролики, так же как и в контрольном опыте, облизывались и чихали в продолжение еще 2 минут. Введение 2 другим кроликам таких же доз дифенина и карбохолина, но в обратной последовательности, т. е. раньше карбохолин, а затем дифенин, также не уменьшило карбохолиновой секреции слюны.

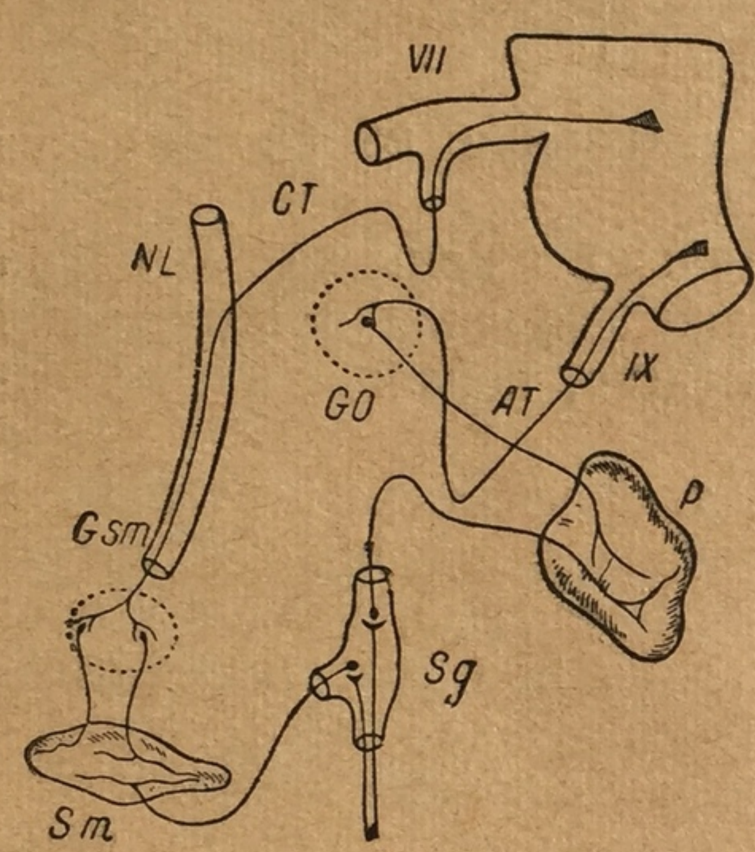


Рис. 2. Схема иннервации слюнных желез.

VII — n. facialis, *CT* — chorda tympani; NL — n. lingualis; *Gsm* — ganglium submaxilare; *Sm* — подчелюстная железа; *IX* — n glossopharyngeus; *GO* — ganglium oticum; *AT* — n. auriculotemporalis; *P* — околоушная железа; *Sg* — верхний шейный узел.

Такой же опыт был проведен и на 3 собаках. Им вводили внутривенно тот же раствор карбохолина из расчета 0,03 мл/кг. Тотчас же появилось обильное слюноотделение (слюна пенилась и капала), продолжавшееся 10, 12 и 14 минут, после чего в течение нескольких минут собаки еще облизывались. Этим же собакам на следующий день ввели предварительно дифенин в дозе 15 мг/кг, а затем те же дозы карбохолина, что и в контрольном опыте. Оказалось, что дифенин у собак, так же как и у кроликов, не только не купировал слюноотделения, вызванное карбохолином, но и не уменьшал его и даже не укорачивал его продолжительности.

Эти опыты позволяют считать, что дифенин не обладает атропиноподобным действием или оно очень слабое, так как он не блокирует М-холинореактивные системы секреторных клеток.

Факт, что в опытах с укачиванием дифенин прекращал рефлекторное слюноотделение у собак (прерывал вестибуло-вегетативную реакцию) и не прекращал слюноотделение, вызванное карбохоли-

ном, свидетельствует, что дифенин не действует на периферический отдел эфферентного участка дуги вестибуло-вегетативного рефлекса. Это положение подкрепляется нашими наблюдениями над действием на проявление вестибулярных рефлексов димедрола, который, как известно, блокирует М-холинорецепторы и имеет парасиматиколитическое действие, а также пентафена и тифена, обладающих папаверино- и атропиноподобным действием. Оказалось, что эти фармакологические вещества не снимали проявления вестибулярных рефлексов. Не оказывал на них влияния и дифацил, как известно, блокирующий центральные импульсы преимущественно в ганглионарных синапсах, к которому особенно чувствительны ганглии вагуса.

Следовательно, дифенин, снижавший проявление вестибулярной реакции и снимавший слюнную секрецию у собак при укачивании, не действовал атропино- или папаверинoподобно, не производил «перерезку дуги» вестибуло-вегетативного рефлекса и в области ганглиев (не действовал на эфферентный нейрон рефлекторной дуги).

Подавление вестибулярных вегетативных рефлексов под влиянием дифенина вряд ли можно объяснить блокированием передачи чувствительных импульсов от периферического отдела вестибулярного анализатора (лабиринта) к центрам, т. е. тем, что дифенин «перерезал» афферентный путь рефлекторной дуги. Импульсы, идущие из лабиринта, безусловно были сохранены, так как вестибуло-соматические рефлексы (например, нистагм), имеющие тот же афферентный путь, что и вестибуло-вегетативные, оказались хотя и ослабленными, но сохраненными. Это дает основание считать, что импульсы к вестибулярным центрам поступали и после введения дифенина.

Значительно более вероятно предположение, что под влиянием дифенина нарушалась межнейронная передача в связывающем их центральном отделе дуги вестибулярного рефлекса, что он угнетающе действовал избирательно на стволовые центры и тем самым подавлял раздражительный процесс.

Для выяснения этого вопроса собаке со слюнной фистулой несколько раз, всегда в одинаковых условиях опыта, давали 60 г мясо-сухарного порошка, слегка смоченного водой. Закономерно в пробирке собирали от 2,5 мл до 3,5 мл слюны. Этой же собаке вводили дифенин и затем в тех же условиях опыта, что и прежде, несколько раз проверяли пищевое слюноотделение. Оказалось, что дифенин не снимал слюнную секрецию, вызванную безусловным раздражителем (пищей), хотя и снижал ее.

Рефлекторная дуга безусловного слюнного рефлекса проходит через продолговатый мозг, где сосредоточен стволовой отдел центра вкуса и откуда идут импульсы к слюноотделительному центру. По-видимому, дифенин стволовые отделы ни вкусового, ни слюноотделительного центров не выключает, рефлекторная дуга обеспечивает проводимость импульсов; однако эффект от такого же раздражителя, как и до дифенина, получается количественно менее выраженным.

Нам кажется, следует учесть, что, кроме импульсов, идущих непосредственно от вкусового рецептора к стволовым отделам слюноотделительного центра, обеспечивающим проявление слюноотделительного безусловного рефлекса, постоянно поступают еще добавочные импульсы, идущие из вышележащих отделов вкусового центра, которые влияют на количественное, а возможно и качественное выражение слюноотделительного рефлекса. Такие добавочные импульсы, как известно, имеются постоянно и обеспечиваются подкорковыми и корковыми связями со стволовыми центрами. Дифенин, по нашим представлениям, прерывает эти корковые и подкорковые связи и тем самым снижает выраженность рефлекса.

Эти данные и рассуждения подкрепляют высказанное нами предположение, что дифенин не действует непосредственно ни на вестибулярные, ни на вкусовые или другие какие-либо центры в продолговатом мозгу, что он «прерывает» центральный отдел дуги вестибулярного рефлекса на путях, связывающих центры продолговатого мозга с подкорковыми центрами и с корой мозга.

В подтверждение этого положения мы можем использовать и наши опыты со скополамином, который угнетающе действуя на стволовые центры, не оказывал такого тормозящего влияния на проявление вестибулярных рефлексов, как дифенин.

Учитывая, что после дифенина проявление вестибуло-вегетативных рефлексов тормозится сильнее, чем проявление вестибуло-соматических, нельзя отрицать еще и избирательного действия дифенина на вегетативные центры.

Дифенин не только снимает вестибуло-вегетативные рефлексы, но, как известно, нарушает и диурез и каломельную кишечную секрецию.

Каломельный тест отражает функциональное состояние подкорковой части мозга. Центры обмена расположены в межуточном мозгу, в гипоталамической области, куда идут и пути от медиального вестибулярного ядра и от висцерального ядра вагуса. В гипоталамической области находятся и суправестибулярные ядра.

Вестибулярные центры частично расположены в продолговатом мозгу — вестибулярные ядра, частично в среднем мозгу — ретикулярная субстанция и красное ядро, и промежуточном мозгу — гипоталамус и таламус. Имеют они свое представительство в мозжечке и, безусловно, в коре больших полушарий.

Вестибулярная чувствительность является не только подкорковой, но и корковой. Доказана возможность выработки условных рефлексов на раздражение лабиринта, т. е. возможность выработки временной связи. Последняя же «может выработаться только на раздражение, воспринимаемое корой мозга» (К. М. Быков, 1947).

Естественно считать, что дифенин, который нарушает выраженность вестибуло-вегетативных рефлексов, нарушает диурез и каломельную секрецию, возможно, и оказывает седативный эффект на центры нижележащих отделов мозгового ствола.

Избирательное же действие дифенин оказывает на центры вышележащего отдела мозгового ствола, и именно на область межуточного

мозга, где расположены центры обмена и суправестибулярные ядра,— на область гипоталамуса и таламуса. Гипоталамус является высшим подкорковым центром вегетативных иннерваций.

На основании всех полученных данных и приведенных рассуждений логично допустить, что дифенин оказывает диффузное действие на Н-холинореактивные системы в головном мозгу, ослабляющее межнейронную передачу по всему центральному связывающему отделу рефлекторной дуги и уменьшающее силу импульсов, проводимых не только к стволовым, подкорковым и корковым центрам мозга, но также и обратную передачу корковых импульсов на нижележащие участки центральной нервной системы.

Итак, дифенин является средством, избирательно действующим на центральную нервную систему, блокирующим межнейронную передачу, нарушающим проводимость импульсов в центральных отделах рефлекторных путей в головном мозгу.

При выработке мероприятий, равно как и при подборе лекарственных средств, для подавления степени выраженности вестибулярного симптомокомплекса, будет ли он вызван действием адекватного или неадекватного раздражителя, необходимо помнить, что реактивность людей зависит не только от раздражений, идущих с периферического отдела вестибулярного анализатора, но и от различной реакции нервных центров на приходящие импульсы.

Различный характер ответных реакций зависит не только от чувствительности лабиринта, но и от свойств нервной ткани (силы, равновесия, подвижности) по пути следования импульсов.

По-видимому, для подавления вестибулярного симптомокомплекса необходимо: 1) подавлять раздражимость центров в межуточном мозгу и, главное, тормозить или разобщать межнейронную передачу в связывающем центральном отрезке дуги вестибулярного рефлекса, а также нарушать передачу импульсов как со стороны вестибулярных центров к вегетативным центрам и к коре головного мозга, так и обратную передачу корковых импульсов, 2) устранять и психические компоненты этого страдания, для чего нарушение передачи импульсов к коре головного мозга также весьма желательно.

Нам кажется, что дифенин отвечает этим требованиям. Поэтому мы и решили испробовать дифенин в клинике как средство, подавляющее проявление вестибулярных симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

Быков К. М. Кора головного мозга и внутренние органы, М, 1947. — Воячек В. И. Практические методы исследования лабиринтной функции, Птг., 1915. — Воячек В. И. Современное состояние вопроса о физиологии и клинике вестибулярного аппарата. Программы рефератов на 2-м Всес. съезде ото-рино-ларингологов в Москве, М., 1927. — Воячек В. И. О происхождении морской болезни. В кн.: Военная отоларингология, Медгиз, 1946. — Заводская И. С. Влияние дифенина на проведение нервных импульсов. Дисс., Л., 1951. — Quix. Le mal de mer, le mal des aviateurs. 1922. — Sjöberg A. Acta otolaryngologica, XIII, 343, 1929. — Sjöberg A. Acta otolaryngologica suplementum, XIV, Stockholm, 1931. — Undritz W. Z. f. H. Ohr-hulkunde, 19, 1928.

ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ВЕСТИБУЛЯРНЫЕ РЕФЛЕКСЫ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ

А. П. Ярославский

Ленинградский научно-исследовательский институт по болезням уха, горла и носа (научн. руковод. — докт. мед. наук Т. Н. Мильштейн)

В лаборатории проф. С. В. Аничкова изучалось действие дифенина на выраженность вестибулярных реакций у животных (см. статью Т. Н. Мильштейн). Как показали эти исследования, после введения дифенина степень выраженности вестибулярных рефлексов, особенно вегетативных, заметно уменьшается. Это послужило основанием к проверке влияния дифенина на степень выраженности вестибуло-вегетативных рефлексов в клиническом эксперименте, а затем и к применению его при функциональных страданиях вестибулярного анализатора.

Возможность изменять чувствительность человека к вестибулярным раздражениям, а следовательно, и уменьшать проявления вестибулярных рефлексов, и именно вегетативных, особенно прельщает медиков, которым часто приходится иметь дело с функциональными расстройствами вестибулярного анализатора у больных или вырабатывать профилактические мероприятия для снижения чувствительности здорового анализатора к сверхмощным раздражителям. Этот вопрос является особенно актуальным в настоящее время, когда при современной оборонной и производственной технике вестибулярный анализатор нередко получает адекватные раздражители, во много десятков, а иногда даже и в сотни раз превышающие величины его пороговых раздражителей. Состояние повышенной чувствительности вестибулярного анализатора к адекватным раздражителям при нанесении последних приводит человека в патологическое состояние, именуемое «морской болезнью», клиника которого проявляется, в основном, комплексом вестибуло-вегетативных рефлексов. Поэтому, естественно, что обычно вопрос о снижении выраженности вестибуло-вегетативных рефлексов разбирается применительно к лечению и профилактике морской болезни или укачивания.

Занимаясь изучением различных способов объективной регистрации вестибуло-вегетативных рефлексов, мы установили, что у человека легко регистрировать: 1) изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, т. е. изменения характера и ритма сердечных сокращений и артериального давления; 2) изменения секреторной деятельности, т. е. слюноотделения и потоотделения; 3) колебания кожной температуры и 4) изменения дыхания.

На основании этих исследований мы пришли к заключению, что наиболее объективным и легко регистрируемым тестом выраженности вегетативных реакций при вестибулярном раздражении является слюноотделительная реакция, регистрировавшаяся при помощи капсулы Лешли, по способу Красногорского. Через одну из трубок капсула соединялась с вакуум-сосудом. В капсуле создавалось отрицательное давление, присасывающее ее к выводному отверстию стенонова протока. Через вторую трубку, свободно открывающуюся на поверхность капсулы, производилось орошение слизистой оболочки ротовой полости 0,5% раствором лимонной кислоты с расчетом, чтобы в течение 2 минут было постепенно израсходовано 15 мл раствора. При таком раздражении наступало слюноотделение. Слюна поступала в центральную камеру капсулы, откуда через третью трубку вытекала наружу. Собирали слюну в градуированную пробирку в течение 2 минут раздражения слизистой оболочки лимонной кислотой и последующих 2 минут. О степени выраженности вестибуло-вегетативных реакций говорило количественное изменение слюноотделения после нанесения вестибулярного раздражения.

У клиницистов-отиатров широкое применение в практике имеет и субъективный способ определения вестибуло-вегетативной реактивности по К. Л. Хилову, при котором степень вестибуло-вегетативной реактивности (ВР) определяется следующим образом: отсутствие вегетативных реакций после вращения считается нулевой степенью, появление поташнивания — первой степенью, появление тошноты, бледности кожных покровов и пота — второй, а присоединение к этим симптомам еще и рвоты указывает на третью степень.

Желая в клиническом эксперименте изучить влияние дифенина на степень выраженности вестибуло-вегетативных реакций, мы у 50 человек, которым наносилось вестибулярное раздражение, регистрировали слюноотделительную реакцию и степень ВР.[1] Полученные данные брались за исходные. Затем испытуемые получали внутрь терапевтическую дозу дифенина (0,1—0,2 г) и через 45—60 минут после приема исследования повторялись.

Оказалось, что применение дифенина почти во всех случаях снижает степень выраженности как объективно регистрируемой реакции слюноотделения на вестибулярное раздражение, так и субъективно определяемых вестибуло-вегетативных реакций.

---

[1] Исследования проводили в госпитале (нач. — полковник мед. службы Н. Н. Михайлов) и в Ленинградском ЛОРНИИ (дир. — проф. И. А. Лопатко, научн. руковод. — действ. чл. АМН СССР проф. В. И. Воячек).

Как уже указывалось выше, симптомокомплекс вестибуло-вегетативных реакций чаще всего встречается при морской болезни, поэтому казалось целесообразным при исследовании дифенина сравнить изменения выраженности вестибуло-вегетативных реакций, наступающих после приема последнего, с теми изменениями в этих реакциях, которые наблюдаются при использовании других средств, рекомендуемых при укачивании. Из этих соображений у тех же

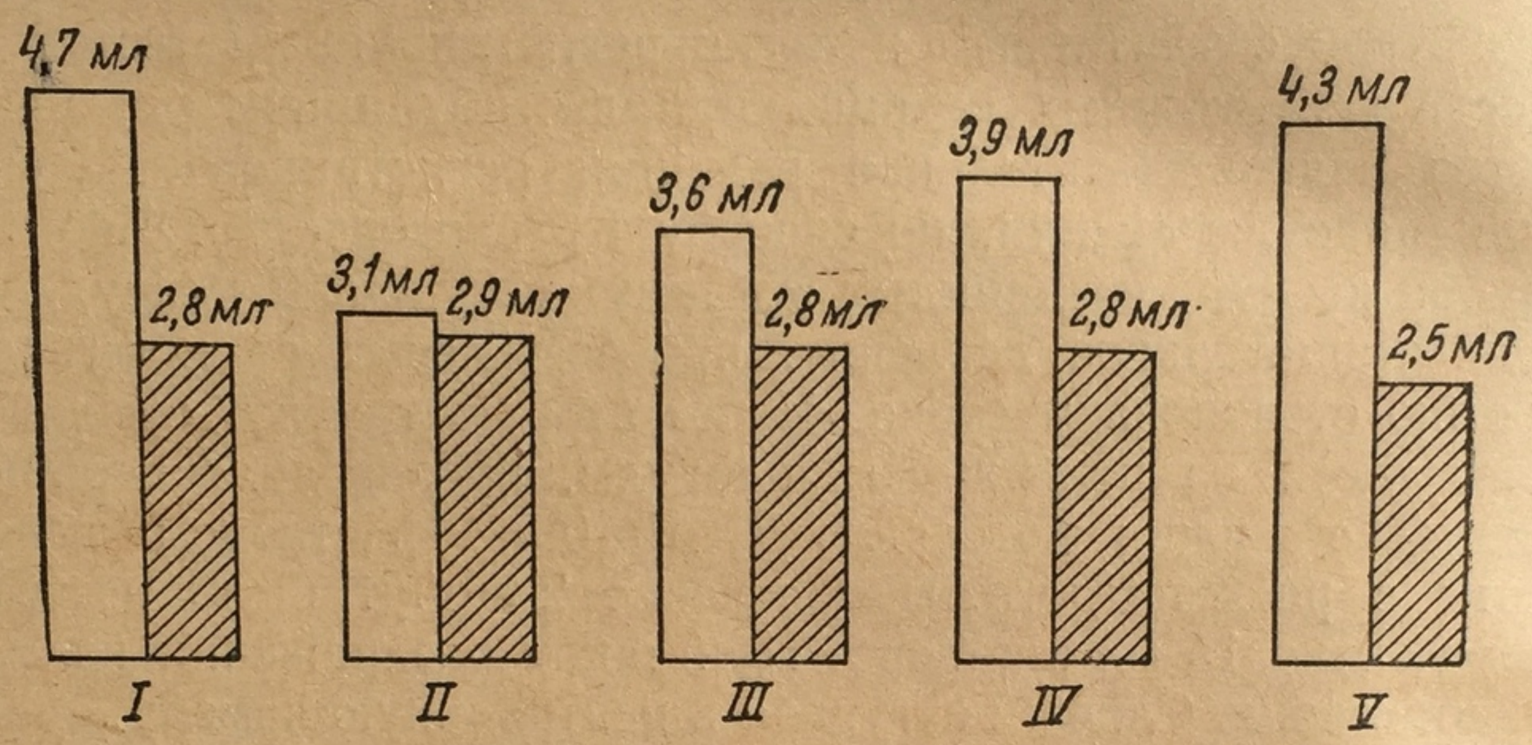


Рис. 1. Характер слюноотделительной реакции после вестибулярного раздражения в зависимости от применения различных лекарственных веществ.

I — без лекарств; *II* — после приема дифенина; *III* — после приема мединала; *IV* — после приема хлоралгидрата; *V* — после приема аэрона. Белые столбики — слюноотделение в покое. Заштрихованные столбики — слюноотделение после вестибулярного раздражения.

50 испытуемых с промежутком времени не менее чем в 2 дня исследовались вестибуло-вегетативные реакции после приема, согласно нашему назначению, хлоралгидрата, пахикарпина, мединала, смеси Сабро (платифиллин, кофеин, бромид), димедрола и аэрона.

При изучении эффективности действия отдельных фармакологических препаратов и сравнении их между собой оказалось, что пахикарпин, димедрол и смесь Сабро не вызывают заметного снижения степени выраженности вестибуло-вегетативных рефлексов. Значительно более эффективными оказались мединал, хлоралгидрат, аэрон и особенно дифенин, после приема которого более резко и у большего числа испытуемых снижалась выраженность объективно регистрируемых ВР и степень их.

На рис. 1 представлена выраженность слюноотделительной реакции после вестибулярного раздражения в зависимости от применения различных лекарственных веществ. Как видно, величина слюноотделительной реакции, измеряемая разностью количества слюны до и после вращения, оказывается минимальной после приема дифенина. Так, если до приема лекарственных веществ она составляла 1,9 мл, после приема хлоралгидрата — 1,1 мл, после аэрона — 1,8 мл, после мединала — 0,8 мл, то после приема дифенина она составляла лишь 0,2 мл.

Из рис. 2 видно, что в исходном опыте у 17% исследованных отмечалась нулевая степень вестибуло-вегетативной реактивности, у 17% — первая степень, у 49% — вторая и, наконец, у 17% — третья степень. После приема дифенина нулевая степень отмечена уже у 78% испытуемых, первая — у 17%, вторая — только у 5%, а испытуемых третьей степени не наблюдалось вовсе.

Полученное в условиях лабораторных исследований снижение вестибуло-вегетативных рефлексов у людей после приема дифенина

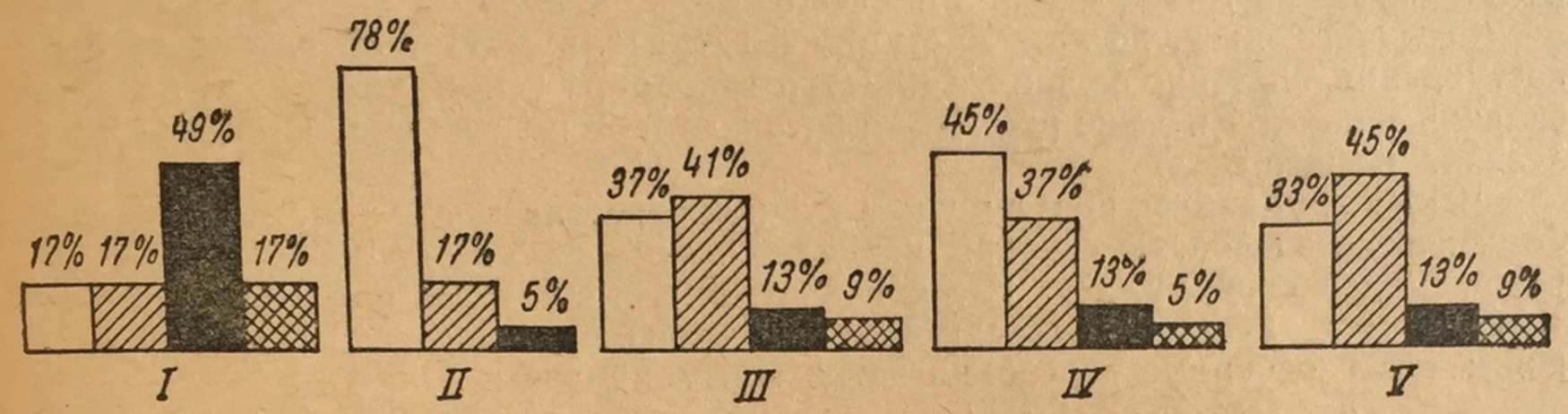


Рис. 2. Различные степени вестибуло-вегетативной реактивности в зависимости от применения различных лекарственных веществ.

I — без лекарств; *II* — после приема дифенина; *III* — после приема аэрона; *IV* — после приема мединала; *V* — после приема хлоралгидрата. Белые столбики — нулевая степень; столбики с косой штриховкой — I степень; черные столбики — II степень; столбики с двойной штриховкой — III степень.

позволило с успехом применить его в клинической практике у лиц с функциональными расстройствами вестибуллярного анализатора.

Для иллюстрации приводим выписки из некоторых историй болезни.

Больной Кр-чев, 50 лет. Находился на лечении в лор-отделении госпиталя с 17/I по 2/II 1955 г. Поступил по поводу частых приступов головокружения, сопровождающихся резким расстройством равновесия, рвотой, тошнотой, потливостью. Причины заболевания указать не может. Заболевание началось около года назад с понижения слуха на левое ухо, затем появился звон в ухе, а последние 3 месяца — отмеченные выше приступы, причем последнее время эти приступы наблюдаются каждые 2—3 дня. Со стороны внутренних органов патологии не обнаружено. Артериальное давление 125/80 мм Hg. Симптомов органического поражения нервной системы не обнаружено. Глазное дно в норме. Реакция Вассермана отрицательная. При отоскопии патологии не отмечается; обе барабанные перепонки четко контурированы.

Акуметрия

+	с. ш.	+
6 м	Шепот	У ушной раковины
80″	C_{128} (N — 90″)	10″
12″	$C_{костн.}$ (N — 25″)	25″
50″	C_{2048} (N — 50″)	

Вестибулометрия

—	Спонтанный нистагм	—
+	Калорический нистагм	+
15″	Поствращательный нистагм	10″
—	Прессорный нистагм	—

Примечание. В скобках указаны нормы звучания камертонов.

Диагноз: симптомокомплекс Меньера. С первого дня госпитализации больной начал получать дифенин по 0,1 г 3 раза в день. За все время пребывания больного в госпитале не отмечалось ни одного приступа, правда, первые дни больной отмечал «предприступное» состояние (легкое головокружение, слабость), из-за чего ложился в постель, но приступ, однако, не наступал. В дальнейшем и эти явления ликвидировались. Тошноты, рвоты, потливости у больного ни разу не наблюдалось. Больной получал дифенин в течение 7 дней, затем оставался в госпитале еще 7 дней без лекарственного лечения. Выписан в удовлетворительном состоянии, но беспокоивший больного звон в левом ухе остался в прежней интенсивности. При исследовании кохлеарной и вестибулярной функции данные те же, что при поступлении.

Больной С-вьев, 28 лет. Поступил в госпиталь 3/III 1955 г. За 5 дней до поступления внезапно появился приступ головокружения, сопровождавшийся сильной тошнотой и даже рвотой. Приступ длился целый день. Причины заболевания не знает.

В 1949 г. появился шум в правом ухе и прогрессирующее понижение слуха. Соматически здоров. Со стороны нервной системы данных об органическом поражении не обнаружено. Глазное дно в норме. Артериальное давление 105/75 мм Hg. Реакция Вассермана отрицательная. Уши отоскопически здоровы; обе барабанные перепонки четко контурированы.

Акуметрия

+	с. ш.	—
1 м	Шепот	6 м
50″	C_{128} (N — 90″)	80″
	$C_{костн.}$ (N — 25″)	15″
34″	C_{2048} (N — 60″)	55″

Вестибулометрия

—	Спонтанный нистагм	—
+	Калорический нистагм	+
15″	Поствращательный нистагм	20″
—	Прессорный нистагм	—

Диагноз: симптомокомплекс Меньера. Сразу после поступления в госпиталь больной начал получать дифенин по 0,1 г 3 раза в день в течение недели. На 3-й день после поступления у больного повторился приступ головокружения, но ни разу не испытывал тошноты. Шум в ухе остался в прежней интенсивности. Больной в отделении пробыл 16 дней, после чего в течение 2 месяцев находился под наблюдением амбулатории. Повторения приступов не отмечалось.

Больной Ю-н, 44 лет. Поступил в госпитатель 2/III 1955 г. с жалобами на приступы головокружения, сопровождающиеся тошнотой, иногда рвотой. Приступы начинаются с болей в затылке, после чего появляется головокружение; теряет равновесие; кажется, что все предметы передвигаются слева направо; затем появляется тошнота. Длительность приступа 2—3 часа. Болен с 1949 г. Последние приступы были 3, 11, 22 и 26/II 1955 г., сопровождались тошнотой и рвотой. В детстве болело правое ухо, после чего на это ухо отмечает понижение слуха. Со стороны внутренних органов патологии не обнаружено. Артериальное давление 115/80 мм Hg. Данных об органическом поражении нервной системы не выявлено. Глазное дно без особенностей. Реакция Вассермана отрицательная. Уши: правая барабанная перепонка рубцово изменена, левая — тусклая, втянута.

Диагноз: симптомокомплекс Меньера. В отделении больной находился 2 недели. В течение 1-й недели получал дифенин по 0,1 г 3 раза в день. Вторую неделю медикаментозного лечения не получал. Во время пребывания в госпитале больной иногда отмечал легкое головокружение, но ни тошноты, ни рвоты не было. Больной заявлял, что у него дважды наступало «предприступное»

Акуметрия

+	с. ш.	+
20 см	Шепот	4 м
0	C_{128} (N — 90″)	55″
30″	$C_{костн.}$ (N — 25″)	30″
20″	C_{2048} (N — 50″)	40″

Вестибулометрия

—	Спонтанный нистагм	—
+	Калорический нистагм	+
18″	Поствращательный нистагм	15″
—	Прессорный нистагм	—

состояние, но быстро проходило. После выписки из госпиталя в течение 3 месяцев находился под наблюдением амбулаторно; ни тошноты, ни рвоты ни разу не было; изредка бывали легкие ощущения головокружения.

Больной Ш-ин, 40 лет. Поступил в лор-отделение госпиталя 23/III 1955 г. Страдает приступами головокружения, сопровождающимися тошнотой, слюноотделением, иногда рвотой, во время которых теряет равновесие и вынужден ложиться. Болен около 10 лет. В 1944 г. был контужен. Последнее время приступы отмечает почти ежедневно. Внутренние органы не изменены; данных об органическом заболевании нервной системы не выявлено. Обнаружены симптомы функционального расстройства нервной системы. Отоскопически: обе барабанные перепонки мутные, несколько втянуты. Реакция Вассермана отрицательная. Артериальное давление 130/75 мм Hg. Глазное дно — без особенностей.

Акуметрия

+	с. ш.	+
4 м	Шепот	У ушной раковины
60″	C_{128} (N — 90″)	0
12″	$C_{костн.}$ (N — 20″)	
40″	C_{2048} (N — 50″)	20″

Вестибулометрия

—	Спонтанный нистагм	—
—	Калорический нистагм	—
10″	Поствращательный нистагм	6″
—	Прессорный нистагм	—

Диагноз: симптомокомплекс Меньера. С 24/III по 2/IV получал дифенин по 0,1 г 3 раза в день. За все время ни разу не было рвоты. Больной отмечал полное отсутствие наблюдавшихся ранее тошноты и повышенного слюнотечения, но легкое головокружение все же продолжалось.

Больной В-ков, 41 года. Поступил в лор-отделение госпиталя 1/IV 1955 г. с жалобами на частые приступы головокружения, сопровождающиеся тошнотой, слюнотечением, расстройством равновесия, иногда рвотой. Считает себя больным около 10 лет. С 1943 г. отмечает понижение слуха на правое ухо и шум в нем, который усиливается во время приступов. В начале приступы отмечались 1—2 раза в год, а последние полгода появляются 2—3 раза в месяц. Со стороны внутренних органов патологии не отмечено. Артериальное давление 130/90 мм Hg. Симптомов органического заболевания нервной системы нет. Уши: обе барабанные перепонки четко контурированы. Со стороны других лор-органов также

особой патологии не отмечено. Глазное дно без отклонений от нормы. Реакция Вассермана отрицательная.

Акуметрия

+	с. ш.	—
0,5 м	Шепот	4 м
30″	C_{128} (N — 90″)	75″
	$C_{костн.}$ (N — 25″)	19″
22″	C_{2048} (N — 50″)	40″

Вестибулометрия

—	Спонтанный нистагм	—
+	Калорический нистагм	+
19″	Поствращательный нистагм	22″
—	Прессорный нистагм	—

Диагноз: симптомокомплекс Меньера. В течение 10 дней больному был назначен дифенин по 0,1 г 3 раза в день. На 2-й день после приема дифенина больной отмечал приступ головокружения, сопровождавшийся тошнотой и небольшим слюнотечением. В стационаре больной провел 21 день. Приступы не повторялись. После выписки в течение 4½ месяцев больной находился под наблюдением амбулаторно. Отмечал изредка легкое головокружение, но ни тошноты, ни рвоты ни разу не было. В дальнейшем связь с больным потеряна.

Больной Л-вин. В течение 10 лет страдает частыми приступами головокружения, сопровождающимися расстройством равновесия, тошнотой, иногда рвотой. Многократно обращался в различные лечебные учреждения, где подтверждался диагноз симптомокомплекса Меньера, назначались различные виды медикаментозного и физиотерапевтического лечения. Значительного эффекта от лечения не наблюдалось. В течение последнего года приступы отмечает 1—2 раза в неделю. Обратился в гарнизонную поликлинику 3/I 1955 г. При амбулаторном обследовании диагноз симптомокомплекса Меньера подтвержден. Больному был назначен дифенин по 0,1 г 3 раза в день; принимал в течение 12 дней. В период лечения ни разу приступа не наблюдалось. Больной находился под наблюдением амбулаторно в течение года. Отмечает, что иногда появляется «предприступное» состояние (легкое головокружение, недомогание); принимает таблетку дифенина и, несмотря на то, что головокружение иногда длится в течение нескольких часов, ни тошноты, ни рвоты не бывает.

Приведенные клинические наблюдения показывают, что дифенин снижал или даже полностью снимал проявление вестибуло-вегетативных реакций у больных функциональными расстройствами вестибулярного анализатора.

На основании результатов наших наблюдений считаем весьма целесообразным использование дифенина у лиц, страдающих морской болезнью и спонтанными функциональными расстройствами вестибулярного анализатора типа Меньера.

ДИАЗИЛ И ЕГО ТИОАНАЛОГ (ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛОВЫЙ S-ЭФИР ДИФЕНИЛОКСИТИОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ) КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОЛИТИКИ

А. М. Кац

Отдел фармакологии (зав. — действ. чл. АМН СССР проф. С. В. Аничков) Института экспериментальной медицины АМН СССР

К обладающим выраженным центральным действием холинолитикам принадлежит, как известно, диэтиламиноэтиловый эфир дифенилгликолевой кислоты, выпускаемый отечественной промышленностью под названием диазил. Его действие на центральную нервную систему изучено С. С. Крыловым (1953). В клинике в качестве успокаивающего средства у психических больных он был успешно применен С. П. Воробьевым (1958), получившим также хорошие результаты при синдроме Меньера.

Известно, что при переходе от эфиров к тиоэфирам фармакологические свойства препаратов во многих случаях усиливаются, в частности это установлено для близкого диазилу дифацила (спазмолитина). Тифен, тиоаналог дифацила, во многих случаях оказался сильнее дифацила (М. Д. Машковский и С. С. Либерман, 1950). Это привело к мысли синтезировать тиоаналог диазила — диэтиламиноэтиловый S-эфир дифенилокситиоуксусной кислоты, который в дальнейшем мы будем называть тиоэфиром.

Нами изучены динамика распределения по органам и тканям, а также пути и скорость выведения из организма тиоэфира, меченого радиоактивной серой (S^{35}).

В настоящей же работе методом электроэнцефалографии изучалось влияние тиоэфира и диазила на центральную нервную систему (кору головного мозга кроликов), на подкорковые отделы — область среднего мозга (ареколиновый гиперкинез у голубей). Параллельно с этим было выяснено влияние тиоэфира и диазила на холинореактивные системы и гладкую мускулатуру изолированной по Магнусу кишки кролика.

Метод электроэнцефалографии оказался весьма плодотворным в изучении влияния лекарственных веществ на центральную нервную систему. В последнее десятилетие появилось много работ, в ко-

торых изучалось влияние холинолитических веществ (В. И. Розенгарт и М. Н. Маслова, 1956; А. Н. Митрофанов, 1958; Фундербрук и Кейз, 1951; Бредли и Илкиз, 1953; Ринальди и Химвич, 1955) на электрическую активность мозга.

Мы провели серию опытов по изучению влияния тиоэфира и диазила на биоэлектрическую активность коры головного мозга кроликов.

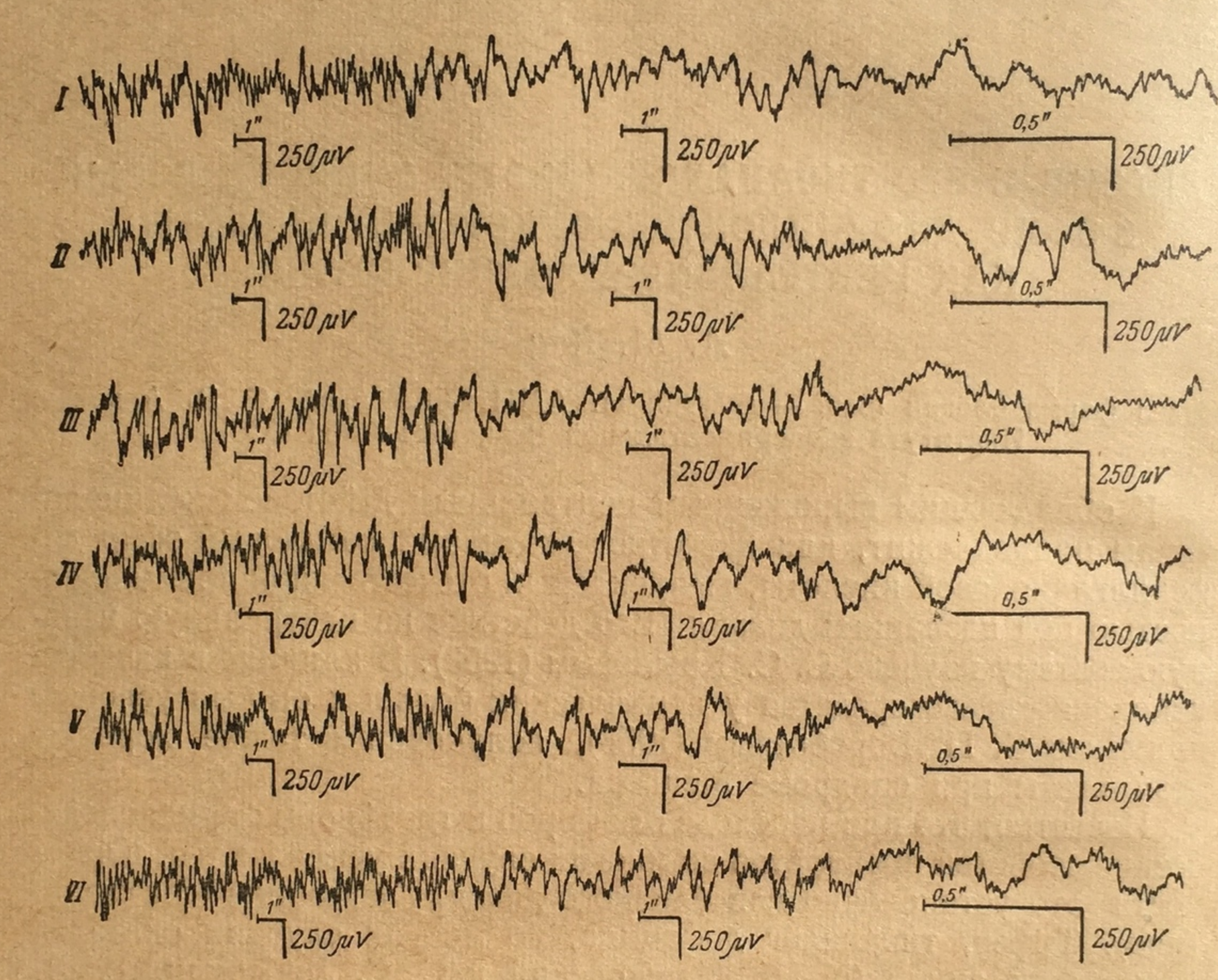


Рис. 1. Электроэнцефалограммы кролика.

I — ЭЭГ в норме; *II, III, IV, V, VI* — ЭЭГ через 5, 30, 60 минут, 4 и 24 часа после внутримышечного введения тиоэфира в дозе 5 мг/кг.

Опыты ставились на животных с хронически вживленными электродами. Электрические потенциалы регистрировались на четырехканальной энцефалографической установке с чернильной записью. Усилитель этой установки собран по сквозной балансной схеме на емкостях и сопротивлениях и состоит из 5 каскадов. Неравномерность амплитудной частотной характеристики чернильнопишущего прибора в полосе 0—70 *гц* не превышала 20%.

Электрическая активность коры головного мозга кроликов в покое весьма постоянна, но неодинаково выражается в различных областях коры (Лонго и Сильвестрини, 1957). В наших опытах записывались биотоки коры головного мозга теменной области. При этом регистрировались волны с ритмом 4—7

колебаний в секунду и вольтажем 50—60 μV, на которые наслаивались быстрые мелкие волны. В интервалах 4—10 колебаний в секунду наблюдались веретена больших волн с частотой 4—5 колебаний в секунду и вольтажем 100—120 μV; у некоторых кроликов наблюдались медленные волны в разбросанном виде.

Тиоэфир и диазил вводились внутримышечно в 1% водных растворах из расчета 5 мг/кг. Изменения в ЭЭГ регистрировались через 5, 30, 60 минут и 4 и 24 часа после введения. Уже через 5 минут

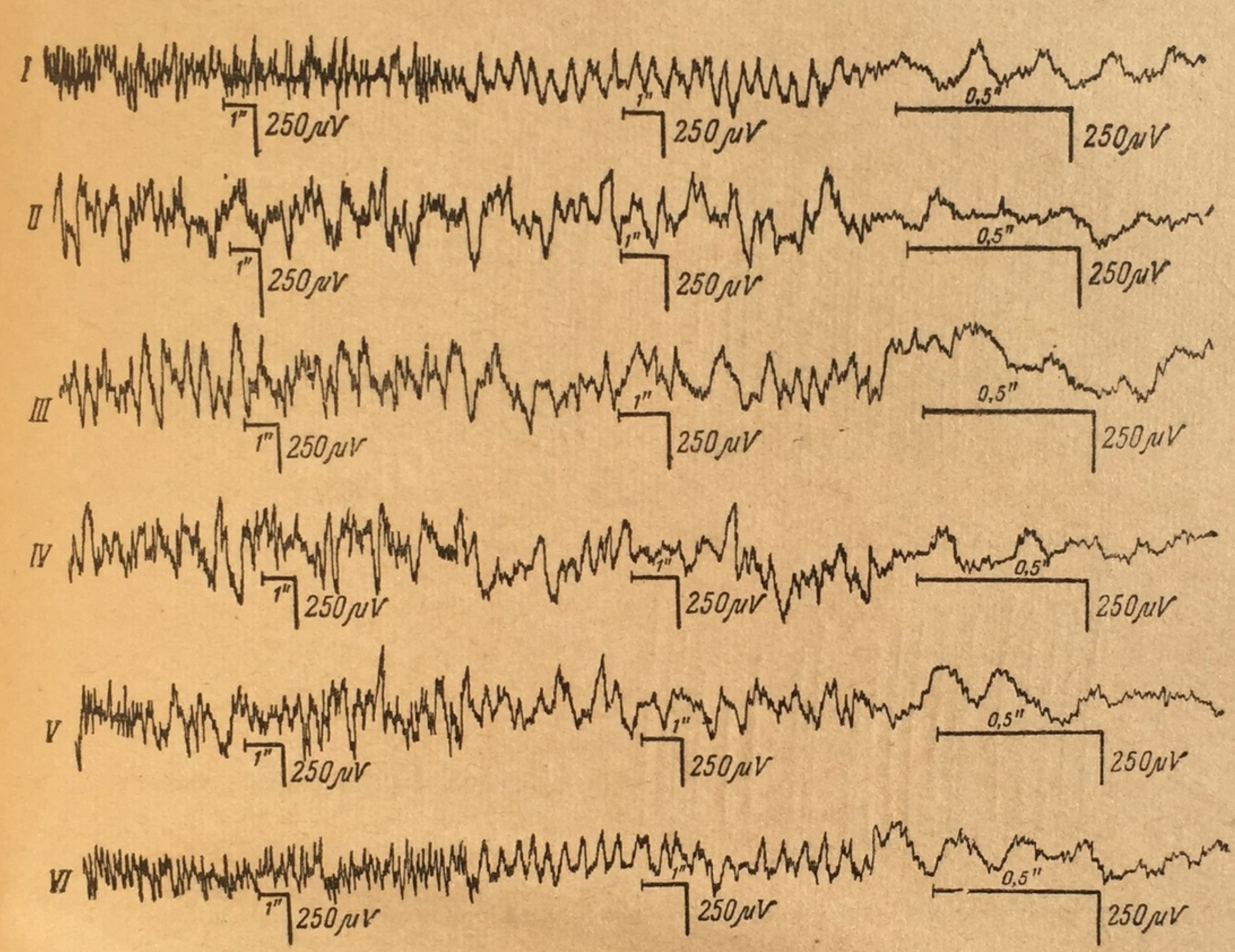


Рис. 2. Электроэнцефалограммы кролика.

I — ЭЭГ в норме; *II, III, IV, V, VI* — ЭЭГ через 5, 30, 60 минут, 4 и 24 часа после внутримышечного введения диазила в дозе 5 мг/кг.

после введения препарата в ЭЭГ отмечались значительные изменения, выражавшиеся в появлении больших медленных волн с ритмом 1—2 колебания в секунду. Средние и мелкие быстрые волны значительно изменялись как по частоте, так и по ритму. Электроэнцефалограммы представлены на рис. 1 и 2.

Отчетливее всего изменения регистрировались в первые 60 минут. По истечении 4 часов после введения препаратов мелкие волны начинали выступать более четко, вольтаж средних волн несколько увеличивался, но частота их оставалась меньше исходной.

Через 24 часа после введения диазила нормальный характер ЭЭГ восстанавливался. Иная картина наблюдалась в этот период у кроликов, которым вводился тиоэфир. ЭЭГ еще не возвращалась

к норме, хотя средние мелкие волны были уже довольно хорошо выражены, но наряду с этим периодически еще появлялись отдельные большие медленные волны. В наших ориентировочных опытах нормализация ЭЭГ наступала только через 36 часов.

Способность диазила и тиоэфира подавлять ареколиновый гиперкинез, т. е. оказывать влияние на подкорковые отделы, а именно на область среднего мозга, изучалась по методу Н. А. Хараузова (1957).

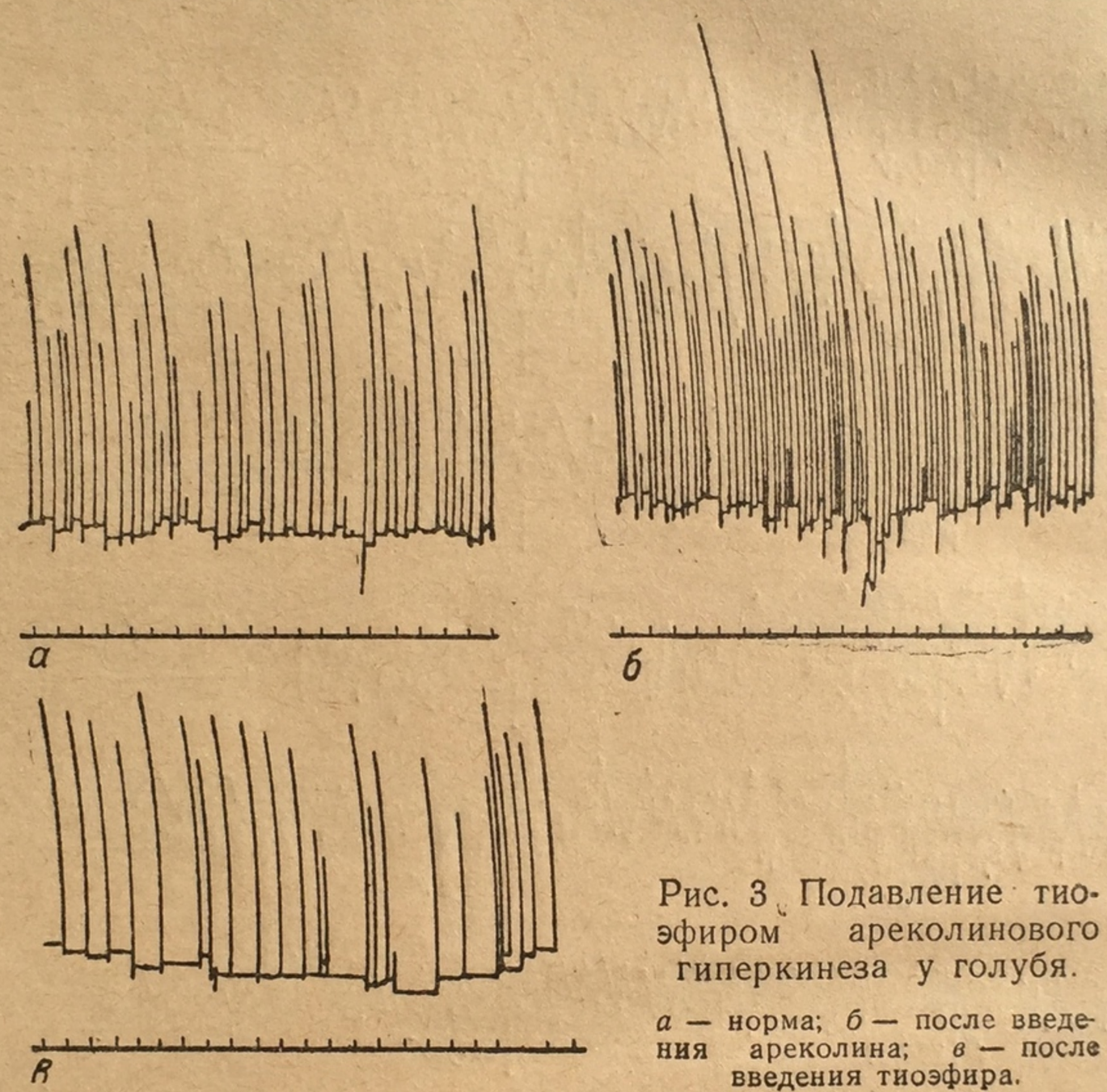


Рис. 3. Подавление тиоэфиром ареколинового гиперкинеза у голубя.

а — норма; *б* — после введения ареколина; *в* — после введения тиоэфира.

Голубю весом 250—300 г., зафиксированному в кольцах штатива Бунзена, укрепленных на универсальном штативе, на верхнее веко прикреплялась серфина, связанная нитью с облегченным писчиком. При мигании веко голубя тянуло нить и писчик отмечал на закопченной ленте кимографа частоту миганий. После определения в норме частоты миганий вводился внутримышечно 0,1% водный раствор ареколина в дозе 3 мг/кг. Максимальное учащение миганий наступало через 10 минут. В контрольных опытах через 25 минут частота миганий после введения ареколина уменьшалась лишь на 10—15%. На фоне максимального учащения миганий вводился внутримышечно исследуемый препарат и продолжалась запись частоты миганий (запись начиналась через 10 минут после введения).

Как видно из таблицы и рис. 3 и 4, внутримышечное введение тиоэфира и диазила в дозе 5 мг/кг выраженно подавляло частоту миганий. Во всех без исключения опытах тиоэфир, однако, оказывал больший эффект в подавлении частоты миганий, чем диазил.

Статистическая обработка результатов по Стьюдент-Фишеру

показала, что различие в подавлении ареколинового гиперкинеза тиоэфиром и диазилом является высокодостоверным ($p < 0{,}001$).

Влияние препаратов на гладкую мускулатуру пищеварительного тракта определялось на изолированной по Магнусу кишке кролика.

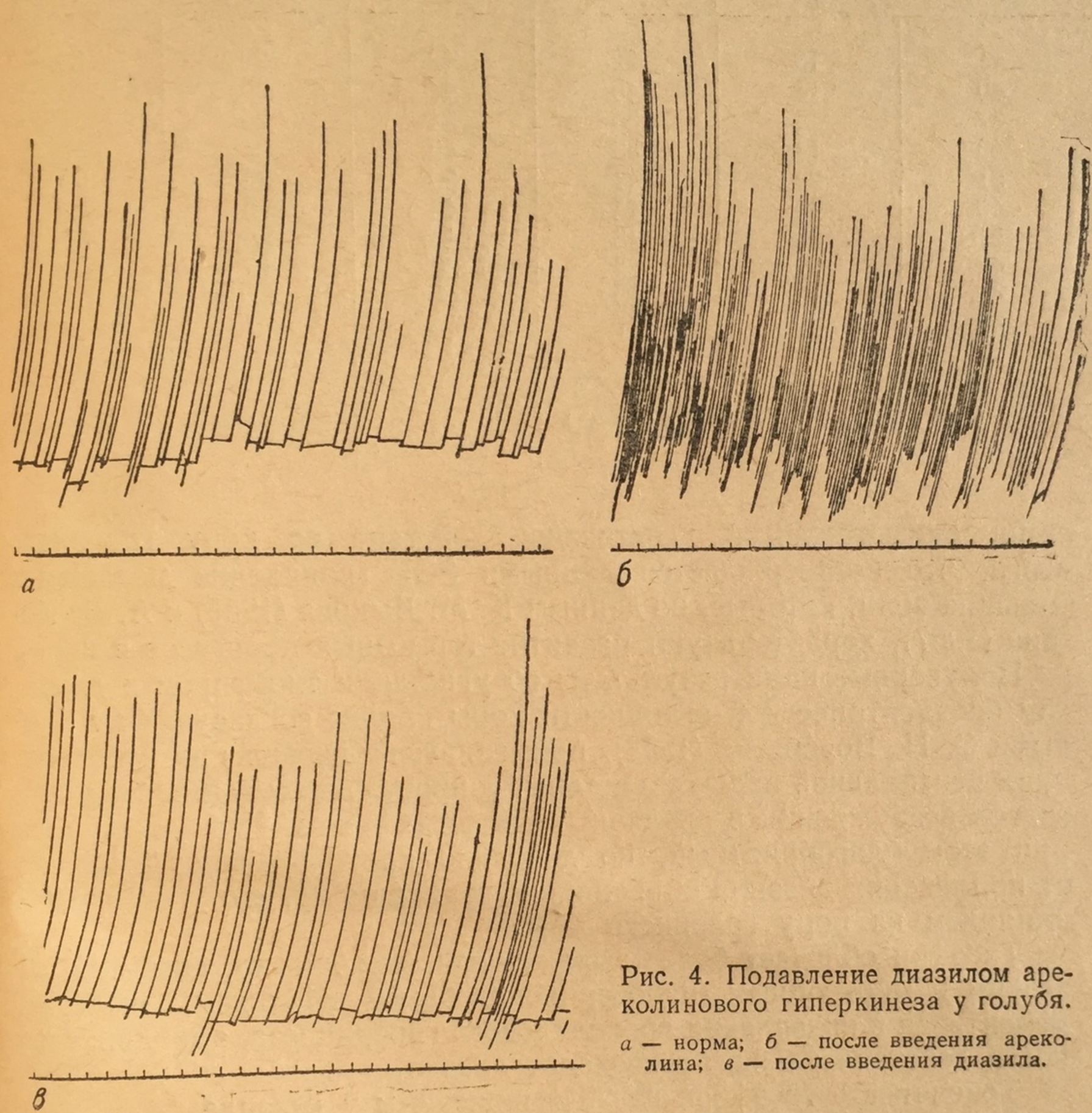


Рис. 4. Подавление диазилом ареколинового гиперкинеза у голубя.

а — норма; *б* — после введения ареколина; *в* — после введения диазила.

В этих опытах сравнивались концентрации испытуемых веществ, устранявших спазм кишки, вызванный ацетилхолином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$. Оказалось, что по холинолитической активности тиоэфир превосходит диазил в 10 раз.

В опытах по устранению бариевого спазма изолированной кишки ($BaCl_2$ 1 : 10 000) тиоэфир также обладал большей активностью.

Оценивая данные, полученные различными методами, можно считать, что тиоэфир и диазил обладают холинолитическими свойствами, причем у тиоэфира они оказываются более выраженными. Оба препарата являются, несомненно, центральными холинолити-

Подавление тиоэфиром и диазилом ареколинового гиперкинеза у голубей

Частота миганий после введения		Б/А (в %)	Частота миганий после введения		Б/А(в %)
ареколина (А)	тиоэфира (Б)		ареколина (А)	диазила (Б)	
41	13	22	42	20	68
40	18	45	47	25	53
37	14	38	54	25	61
43	14	33	40	27	68
51	24	47	50	30	60
49	22	45	43	18	42
51	23	45	44	25	57
42	12	29	38	16	42
45	12	39	44	27	61
49	20	41			
	Среднее.. 39 ± 2,1			Среднее.. 55 ± 3,0	

ками, оказывающими угнетающее действие на кору головного мозга, что подтверждается данными ЭЭГ [появление медленных больших волн, которые, по данным К. М. Быкова (1955) и А. Б. Когана (1957), характеризуют развитие тормозных процессов в коре].

Полученные нами результаты об угнетении тиоэфиром и диазилом биоэлектрической активности коры вполне согласуются с данными С. П. Воробьева (1958), применявшего диазил при заболеваниях центральной нервной системы, сопровождавшихся появлением очагов возбуждения в различных областях мозга. Наблюдавшийся при этом благоприятный, но довольно кратковременный эффект от применения диазила объясняется, по-видимому, его угнетающим влиянием на кору головного мозга.

Тиоэфир обладает более выраженным, чем диазил, спазмолитическим и миотропным (папавериноподобным) действием. Он более эффективен в подавлении ареколинового гиперкинеза, а по длительности действия также превосходит диазил.

Токсичность тиоэфира на 20% ниже, чем у диазила.

Более длительное и сильное действие тиоэфира и его меньшая токсичность позволяют предположить, что при клиническом испытании он будет эффективнее диазила.

ЛИТЕРАТУРА

Быков К. М. О некоторых механизмах торможения. Тезисы II сессии АМН СССР, 25, 1955. — Воробьев С. П. Клинические наблюдения за лечебным действием нового лекарственного вещества ИЭМ-22. См. настоящий сборник.— Машковский М. Д. и Либерман С. С. Фармакологическое исследование нового спазмолитического средства —тифена. Фармакол. и токсикол., 13, 6, 20, 1950. — Коган А. Б. Об электрофизиологических показателях центрального торможения. Гагрские беседы, т. II, 377, 1957. — Крылов С. С. Фармакологическая характеристика некоторых эфиров диэтиламиноэтанола.

Дисс., ИЭМ, 1953. — Митрофанов А. И. Действие эфедрина на центральную нервную систему в условиях ее угнетения холинолитиком. См. настоящий сборник. — Розенгарт В. И. и Маслова М. Н. Влияние судорог на скорость внедрения радиометионина в белки мозга и печени. ДАН СССР, 109, 6, 1176, 1956. — Bradly P. B. a. Elces Y. The effecte of atropine, hyosciamine, physostigmine and neostigmine on electrical activity of the brain of the conscious cat, I. Physiol., 120, P., 14—16, 1953.—Funderburk H. N. a. Case N. The effect of atropine on electrical potentials EEG. Clin. Neurophysiol., 3, 213—223, 1951. — Longo V. G. a. Silvestrini B. Action of amphetamine of the rabbit brain J. Pharmacol. a. Exp. Therap., 120 (2), 160—170, 1957. — Rinaldi F. a. Himwich H. Cholinergic mechanism involved function of mesodiencephalic activating system. Arch. Neurol. a. Psychiatry, 73, 4, 396, 1955.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 3

С. В. Аничков. Проблема избирательного действия лекарственных веществ на центральную нервную систему 5

Н. Г. Стройкова. Действие коразола на центральную нервную систему 16

Е. И. Малыгина. Действие триметина на центральную нервную систему 32

М. А. Игнатьева. Влияние триакантина на центральную нервную систему 46

С. Н. Асратян. Действие аглюконов сердечных глюкозидов на центральную нервную систему 51

А. И. Митрофанов. Действие эфедрина на центральную нервную систему в условиях ее угнетения холинолитиком 66

М. А. Витолиня. Токсическое действие тубазида (гидразида изоникотиновой кислоты) на центральную нервную систему 72

С. С. Крылов. Значение уравнительной фазы в действии холинолитиков на центральную нервную систему 89

С. П. Воробьев. Клинические наблюдения за лечебным действием нового лекарственного вещества ИЭМ-22 93

Н. А. Хараузов. Влияние некоторых холинолитиков производных диэтиламиноэтанола и тропина на экспериментальные гиперкинезы центрального происхождения 104

Н. А. Хараузов, П. М. Черномордик и Б. З. Вишевник. Сравнительное действие некоторых холинолитиков на больных с явлениями паркинсонизма 128

М. М. Ленкевич. Влияние органических соединений фосфора при параличах травматической и нейровирусной этиологии 136

Т. Н. Мильштейн. Влияние дифенина на проявление вестибулярных рефлексов 166

А. П. Ярославский. Действие некоторых фармакологических веществ на вестибулярные рефлексы у здоровых и больных 184

А. М. Кац. Диазил и его тиоаналог (диэтиламиноэтиловый S-эфир дифенилокситиоуксусной кислоты) как центральные холинолитики 191

Сборник работ под редакцией С. В. Аничкова

Редактор *В. П. КАЛАШНИКОВ*

Обложка художника *Д. А. Андреева*

Техн. редактор *Г. А. Хараш*
Корректоры *А. И. Мелузов* и *Е. Р. Сухотина*

Сдано в набор 11|III 1958 г. Подписано к печати 23|IX 1958 г.

Формат бумаги $60 \times 92^1/_{16}$ д. л. Бум. л. 6,25. Печ. л. 12,5. Учетно-изд. л. 13,49. Тираж 7000. Цена 6 р. 75 к. + переплет 1 руб. М 09453. Заказ 1324

Ленинградский Совет народного хозяйства.
Управление полиграфической промышленности.
Типография № 1 „Печатный двор“ имени А. М. Горького
Ленинград, Гатчинская, 26.

Отпечатано с матриц в типографии имени Анохина
Полиграфиздата Министерства культуры КАССР
г. Петрозаводск, Свердлова 31

57